

ACADEMIE DE MONTPELLIER

UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DU LANGUEDOC

T H E S E

présentée à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc
pour l'obtention du grade de Docteur ès Sciences Physiques

DEDOUBLEMENT PARTIEL ET RESOLUTION CINETIQUE DE CETONES
DETERMINATION DE LEUR POUVOIR ROTATOIRE ABSOLU

par

Jacques-Yves CONAN

Licencié ès Sciences

Maître - Assistant

à la Faculté des Sciences de Tananarive

Soutenue le Avril 1973 devant la Commission d'Examen.

JURY : MM. G. LAMATY

Président

L. GIRAL

J. SOULIER

M. MOUSSERON

F. GUINOT

} Assesseurs

ACADEMIE DE MONTPELLIER

UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DU LANGUEDOC

T H E S E

présentée à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc
pour l'obtention du grade de Docteur ès Sciences Physiques

DEDOUBLEMENT PARTIEL ET RESOLUTION CINETIQUE DE CETONES
DETERMINATION DE LEUR POUVOIR ROTATOIRE ABSOLU

par

Jacques-Yves CONAN

Licencié ès Sciences

Maître - Assistant

à la Faculté des Sciences de Tananarive

Soutenue le Avril 1973 devant la Commission d'Examen.

JURY : MM. G. LAMATY

Président

L. GIRAL

J. SOULIER

M. MOUSSERON

F. GUINOT

} Assesseurs



LISTE DES PROFESSEURS
DE L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES
DU LANGUEDOC

PRESIDENT : J. ROUZAUD

Vice-Présidents : B. CHARLES - G. SAUMADE

Doyens honoraires de l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc :

P. MATHIAS

B. CHARLES

A. CASADEVALL

Professeurs honoraires de l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc :

R. JACQUES

G. DENIZOT

M. MOUSSERON

M. CASTERAS

J. GRANIER

P. CHATELAIN

E. CARRIERE

Ch. BOUHET

A.M. VERGNOUX

E. TURRIERE

J. MOTTE

C. CAUQUIL

J. SALVINIEN

Secrétaire Général : E. SIAU

Professeurs titulaires :

M. J.P. ROIG..... Physique

Mlle O. TUZET..... Zoologie

M. G. COUCHET..... Mécanique supérieure

M. J. AVIAS..... Géologie

M. P. VIELES..... Chimie

M. R. MAURY(I.P.A.)..... Droit

M. E. KAHANE..... Chimie biologique

M. J.J. MOREAU..... Mécanique rationnelle

M. B. CHARLES..... Mathématiques pures

M. R. JOUTY..... Physique

M. P. DUMONTET..... Physique

M. R. LEGENDRE..... Zoologie

M. I. ASSENMACHER..... Physiologie animale

M. B. PISTOULET..... Physique

M. Ch. ROUMIEU..... Analyse supérieure

M. J. ROBIN..... Physique

Digitized by the Internet Archive
in 2026

M.	A. POTIER.....	Chimie Minérale
M.	R. LAFONT.....	Physique
M.	R. JACQUIER.....	Chimie
M.	J. FALGUEIRETTES.....	Minéralogie
M.	J. REGNIER.....	Chimie
Mme	J. CHARLES.....	Mathématiques
M.	P. CAILLON.....	Physique
M.	J. ROUZAUD.....	Chimie
M.	Ch. SAUVAGE.....	Botanique
M.	H. CHRISTOL (E.N.S.I.).....	Chimie
Mme	G. VERNET.....	Biologie animale
M.	L. CECCHI.....	Physique
M.	H. ANDRILLAT.....	Astronomie
M.	M. SAVELLI.....	Physique
M.	M. MATTAUER.....	Géologie
M.	L. EUZET.....	Zoologie
M.	C. DELOUPY.....	Physique
M.	L. GRAMBAST.....	Botanique
M.	A. BONNET.....	Botanique
M.	G. LAMATY.....	Chimie
M.	R. MARTY.....	Psychophysiologie
Mme	S. ROBIN.....	Physique
M.	R. CORRIU (I.U.T.).....	Chimie
Mme	N. PARIS.....	Physiologie végétale
M.	J. ZARZYCKI.....	Sciences des matériaux (Physique du Solide)
M.	S. GROMB.....	Chimie Physique
M.	F. SCHUE.....	Chimie Organique
M.	M. MAURIN.....	Chimie Minérale
M.	P. SABATIER.....	Mathématiques
M.	L. THALER.....	Paléontologie

Professeurs sans chaire :

M.	G. TOURNE.....	Chimie
M.	J. REMY.....	Géologie
M.	P. DEMANGEON.....	Géologie

M.	E. GROUBERT.....	Physique
Mme	H. GUASTALLA.....	Biologie physico-chimique
M.	R. LENEL.....	Biologie animale
M.	F. PROUST.....	Géologie
M.	A. BASSOMPIERRE.....	Physique
M.	N. ROBY.....	Mathématiques
M.	R. GAUFRES.....	Chimie
M.	J. PARIS.....	Zoologie
M.	G. BOUGNOT.....	Physique
M.	M. ROUZEYRE.....	Physique
M.	P. MOLINO.....	Mathématiques
M.	J. LEGRAND.....	Physiologie animale
M.	R. JONARD.....	Botanique
M.	R. CANO(I.U.T.).....	Mesures physiques
M.	J.P. FILLARD (I.U.T. NIMES).....	Génie électrique
M.	J.M. MORETTI.....	Biochimie
M.	J.L. IMBACH.....	Chimie
M.	C. GOUT.....	Physique
M.	H. MATHIEU.....	E.E.A. Electronique
M.	C. DURANTE.....	Automatique

Professeurs associés :

M.	E. AKUTOWICZ.....	Mathématiques
M.	A. MICALI.....	Mathématiques
M.	C. VAGO.....	Biologie animale
M.	L. DAUZIER.....	Physiologie animale
M.	R. GILLESPIE.....	Chimie

Maîtres de Conférences :

M.	G. LONFIAS.....	Mathématiques
M.	Ch. CASTAING.....	Mathématiques
M.	J.D. BAYLE.....	Physiologie animale
M.	R. HAKIM.....	Mathématiques
Mme	M. HAKIM.....	Mathématiques
M.	F. HALLE.....	Biologie végétale
M.	G. MASCHERPA.....	Chimie

M.	F. LAPSCHER.....	Mathématiques
M.	J. GARCIA (I.U.T.).....	Génie mécanique
M.	M. DENIZOT.....	Biologie végétale
M.	B. BRUN.....	Chimie physique
M.	L. GIRAL.....	Chimie organique
M.	L. LASSABATERE (I.U.T.).....	Mesures physiques
M.	J.P. TRILLES (I.U.T.).....	Biologie appliquée
M.	G. LECOY (I.U.T.).....	Génie électrique
M.	G. BORDURE (I.U.T.).....	Génie électrique
M.	Y. PIETRASANTA (E.N.S.I.).....	Chimie appliquée
M.	M. AMANIEU (Sciences et Techniques).....	Hydrologie et mariculture
M.	J. CROUZET (Sciences et Techniques).....	Biochimie appliquée
M.	A. COMMEYRAS.....	Chimie organique
M.	J. L. ROBERT (I.U.T. NIMES).....	Génie électrique
M.	P. LOUIS.....	Géophysique appliquée
Mlle	M. LEVY (I.U.T.).....	Chimie
M.	J. LAGARRIGUE (I.U.T.).....	Biologie appliquée
M.	Cl. DROGUE (Sciences et Techniques).....	Hydrogéologie
M.	P. GENESTE (E.N.S.I.).....	Chimie physique appliquée
M.	J. CHEFTEL (Sciences et Techniques).....	Biochimie appliquée à l'alimentation
M.	M. AVEROUS (I.U.T. NIMES).....	Génie électrique
M.	B. LEMAIRE (Sciences et Techniques).....	Mathématiques appliquées Informatique
M.	M. VALADIER.....	Mathématiques
M.	O. MAISONNEUVE (I.U.T.).....	Informatique
M.	P. DELORD.....	Physique
M.	M. GODRON.....	Ecologie végétale

Maîtres de conférences associés :

M.	Y. CORMARY.....	Géologie
M.	C. MAURIN.....	Biologie animale
M.	P. JOUAINA (I.U.T.).....	Génie civil

Chargés d'enseignement :

M.	M. LEFRANC.....	Mathématiques
M.	Y. ESCOFFIER (I.U.T.).....	Informatique
M.	E. FILLIATRE.....	Informatique

- M. Y. CESARI (I.U.T.)..... Informatique
- M. P. BESANCON..... Physiologie de la nutrition
appliquée à l'alimentation
- M. R. BEN AIM..... Génie chimique et traitement
des eaux

Chargé des fonctions de maître de conférences :

- M. G. SAUMADE (I.U.T.)

Chargés de cours :

- M. J. GUIN (I.P.A.)
- M. Cl. PEROCHON (I.U.T.)
- M. M. MOUTON (I.U.T.)

A ma Femme *Annick*,

A mon Fils, à ma Fille,

A mes Parents,

A mes Beaux-parents,

A Monsieur le Professeur LAMATY

Professeur à l'Université des Sciences et Techniques
du Languedoc.

A Monsieur le Professeur GIRAL

Professeur à l'Université des Sciences et Techniques
du Languedoc.

A Monsieur le Professeur SOULIER

Professeur au Centre Universitaire de Perpignan.

A Monsieur le Professeur MOUSSERON

Membre Correspondant de l'Académie des Sciences.

A Monsieur GUINOT

Attaché de Recherche au C.N.R.S.

AVANT - PROPOS

Je voudrais exprimer ma profonde gratitude à Monsieur le Professeur LAMATY qui a été l'instigateur de cette thèse. Ses utiles communications, ses conseils judicieux m'ont permis de mener à bien ce travail.

Monsieur le Professeur GIRAL m'a fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail. Je l'en remercie très chaleureusement.

Je sais gré à Monsieur le Professeur SOULIER d'avoir aimablement accepté de siéger dans ce jury.

Qu'il me soit permis de remercier particulièrement Monsieur le Professeur MOUSSERON qui, malgré ses nombreuses occupations, m'a fait l'honneur d'examiner cette thèse et auprès de qui, j'ai toujours reçu un accueil plus que cordial.

Je n'aurais garde d'oublier Monsieur GUINOT qui par son enthousiasme, ses conseils judicieux, sa patience, a permis de réaliser ce travail dans des conditions idéales. Qu'il trouve ici le témoignage de ma reconnaissance.

Je remercie Monsieur NATAT qui m'a initié à la Chimie Organique Physique, accepté dans son Laboratoire à Tananarive, me permettant par son aide constante de réaliser ce travail dans les meilleures conditions.

Que mes camarades de Laboratoire à Tananarive et à Montpellier, trouvent ici l'expression de cette amitié qui a grandement facilité la réalisation de ce travail par l'ambiance qu'ils ont su faire régner dans le service.

Enfin, je ne manquerais pas d'adresser mes remerciements au personnel technique de différents services ainsi qu'à Monsieur MIGOT, Mademoiselle STREIFF et Madame BOYER.

TABLE DES MATIERES

	<i>Pages</i>
<i>Introduction</i>	1
<i>Chapitre I - TRAVAUX ANTERIEURS</i>	
<u>A</u> - PRINCIPE GENERAL	4
1 - Synthèse asymétrique	
a) Synthèse asymétrique partielle directe	
b) Synthèse asymétrique partielle indirecte par asymétrie induite	
c) Synthèse asymétrique par double induction	
2 - Dédoublément partiel - Résolution cinétique	
<u>B</u> - APPLICATION A L'OBTENTION DE PRODUITS ACTIFS	12
1 - Synthèse asymétrique	
a) Addition sur la double liaison Carbone-Carbone	
b) Addition sur la double liaison Carbone-Oxygène	
c) Addition sur la double liaison Carbone-Azote	
2 - Dédoublément partiel - Résolution cinétique	
3 - Obtention de cétones actives	
<u>C</u> - POUVOIR ROTATOIRE	18

1 - Définition	
2 - Méthodes de détermination du pouvoir rotatoire spécifique	
D - CONCLUSION	21
Chapitre II - DEDOUBLEMENT PARTIEL DE CETONES RACEMIQUES PAR FORMATION DE DIOXOLANNES 1-3	
A - ETUDE ENERGETIQUE - CHOIX DU CONTROLE THERMO- DYNAMIQUE DANS LA FORMATION DE DIOXOLANNES 1-3 DIASTEREOISOMERES	24
1 - Etude énergétique	
a) Contrôle cinétique	
b) Contrôle thermodynamique	
2 - Résultats	
a) Echec de contrôle cinétique	
b) Choix du contrôle thermodynamique	
B - EXPLOITATION DES RESULTATS	33
1 - Calcul de $\Delta\Delta G_0$: différence d'énergies de deux dioxolannes diastéréoisomères	
2 - Etude R.M.N.	
a) Présentation des spectres	
b) Discussion	
3 - Calcul du pouvoir rotatoire spécifique d'un cétone	
Chapitre III - RESOLUTION CINETIQUE DE CETONES PAR HYDROLYSE DE LEURS DIOXOLANNES-1,3- DETERMINATION DE LEUR POUVOIR ROTATOIRE SPECIFIQUE DES CETONES...5	

<u>A</u> - VITESSES D'HYDROLYSE DE DIOXOLANNES DIAS- TEREOLISOMERES	55
1 - Partie théorique	
2 - Etude cinétique	
a) Dicarbéthoxy-4,5 dioxolannes-1,3	
b) Dicarboxy-4,5 dioxolannes-1,3	
c) Etude particulière de la méthyl-3 cyclohexanone	
<u>B</u> - METHODES DE RESOLUTION CINETIQUE	70
1 - Evolution du pouvoir rotatoire	
2 - Méthode de résolution cinétique de cétones racémiques	
<u>C</u> - DETERMINATION DU POUVOIR ROTATOIRE SPECIFIQUE DES CETONES	79
1 - Description de la méthode	
2 - Cas particulier de la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone	
<u>D</u> - COMPARAISON AVEC LE DEDOUBLEMENT PARTIEL - GENERALISATION DE LA METHODE	85
1 - Comparaison avec le dédoublement par- tiel observé dans la formation des dioxolannes	
2 - Rendements en cétone active - Puretés optiques - Pouvoir rotatoire spécifique	
a) Partie cinétique	
b) Obtention de la cétone active	
3 - Généralisation de la méthode de réso- lution cinétique	

Chapitre IV - ETUDES ANNEXES

<u>A</u> - INFLUENCE DES GROUPES CARBOXYLES EN POSITION 4,5 DANS L'HYDROLYSE DES DICARBOXY-4,5 DIOXOLANNES-1,3	93
<u>B</u> - DEDOUBLEMENT PARTIEL DE DIOLS RACEMIQUES PAR FORMATION DE DIOXOLANNES-1,3	99
CONCLUSION	102

Chapitre V - PARTIE EXPERIMENTALE

<u>A</u> - LES PRODUITS	105
-------------------------------	-----

1 - Synthèses et récupérations de produits dans un milieu réactionnel

- a) Synthèses de dioxolannes-1,3 optiquement actifs
- b) Sels de sodium des dicarboxy-4,5 dioxolannes-1,3

2 - Caractéristiques des produits

- a) Dicarbethoxy-4,5 dioxolannes-1,3
- b) Sels de sodium des dicarboxy-4,5 dioxolannes-1,3

3 - Préparation du tartrate d'éthyle racémique à partir de l'acide (RR-SS) (+) tartrique

4 - Préparation et purification des dinitro-2,4 phénylhydrazones des cétones linéaires

<u>B</u> - SPECTRES I.R. ET R.M.N.	114
---	-----

1 - Mesures Infrarouges

- a) Conditions générales
- b) Pics spécifiques

2 - Mesures R.M.N.

<u>C</u> - METHODE CINETIQUE	115
------------------------------------	-----

1 - *Étude cinétique*

- a) Dicarbethoxy-4,5 dioxolannes-1,3
optiquement actifs
- b) Sels de sodium des dicarboxy-4,5
dioxolannes-1,3
- c) Précision des mesures - Calcul
des constantes

2 - *Mesure des pouvoirs rotatoires*

- INTRODUCTION -

Le laboratoire de Chimie Organique Physique de Tananarive, en collaboration avec le laboratoire de Monsieur le Professeur LAMATY, s'intéresse à l'étude des réactivités des composés carbonylés.

Le but de ce travail était initialement d'étudier la réactivité des énantiomères d'une cétone. Elle peut être appréciée de deux façons :

- dans des réactions d'addition sur le carbonyle,
- dans des réactions de décomposition des substances qui résultent des réactions d'addition.

Les différences de réactivité susceptibles d'apparaître sont plus ou moins sensibles selon la réaction étudiée. Lorsqu'elles sont suffisantes, elles deviennent un moyen d'obtention de cétones actives :

- en jouant sur les différences de réactivité des deux énantiomères engagés dans une réaction d'addition, on réalise un dédoublement partiel.
- en jouant sur les différences de réactivité des deux diastéréoisomères (formés par addition d'une copule sur les deux énantiomères de la cétone) on réalise une résolution cinétique.

La détermination des pouvoirs rotatoires spécifiques de composés cétoniques reste un problème délicat qui s'intègre très naturellement dans cette étude. Aussi après avoir, dans un premier chapitre, rappelé les travaux effectués antérieurement sur l'obtention de composés actifs et la détermination de leur pouvoir rotatoire spécifique, nous décrivons une méthode de dédoublement partiel de cétones racémiques (Chapitre II) puis une méthode de résolution cinétique (Chapitre III).

Dans les deux cas, nous ne nous sommes pas limités à la description d'une méthode expérimentale; nous nous sommes attachés à mesurer soit des différences de stabilité entre diastéréoisomères soit des différences de réactivité entre énantiomères.

La nouvelle méthode de détermination du pouvoir rotatoire spécifique que nous présentons est précisément basée sur ces dernières mesures.

Un quatrième chapitre rassemble un certain nombre de résultats apportant des précisions sur les études des chapitres II et III.

- CHAPITRE I -

TRAVAUX ANTERIEURS

TRAVAUX ANTERIEURS

Depuis Pasteur, le problème de l'obtention d'un composé optiquement actif - ou chiral - reste d'actualité.

En particulier, la synthèse de produits naturels impose très souvent l'accès à une molécule chirale, obtenue généralement par dédoublement d'un racémique. (1)(2). Ce dédoublement diminue considérablement le rendement en produit actif, d'autant plus qu'il intervient dans une étape avancée de la séquence préparative.

Aussi, le but de nombreuses recherches est-il de le supprimer et d'arriver à une préparation directe du réactif chiral, à partir duquel la synthèse sera menée.

Nous délaierons donc les méthodes de séparation physique de formes cristallines énantiomériques, ou de résolution basée sur la séparation de formes diastéréoisomériques. (résolution classique par séparation physique ou par association sélective), (3), ou même les transformations asymétriques thermodynamiquement contrôlées de diastéréoisomères stéréochimiquement labiles.

La première - séparation physique - est rarement applicable, difficile à mettre en oeuvre. La séparation par PASTEUR des cristaux énantiomériques de tartrate de sodium et de potassium à partir du racémique, garde une valeur historique plus qu'opératoire.

La deuxième - résolution basée sur les séparations de formes diastéréoisomériques-rejoint la première puisqu'un racémique réagit avec un réactif chiral pour donner un mélange de diastéréoisomères séparables physiquement.

La troisième est limitée aux inversions ou rotations unimoléculaires, ou à l'interconversion de centres chiraux par un intermédiaire achiral (isomérisation cétone-énol, formation de carbanions...) ou encore à l'isomérisation réversible autour d'une double liaison ($C = N$, $N = N$ ou $C = C$) de telle sorte que les formes chirales s'interconvertissent.

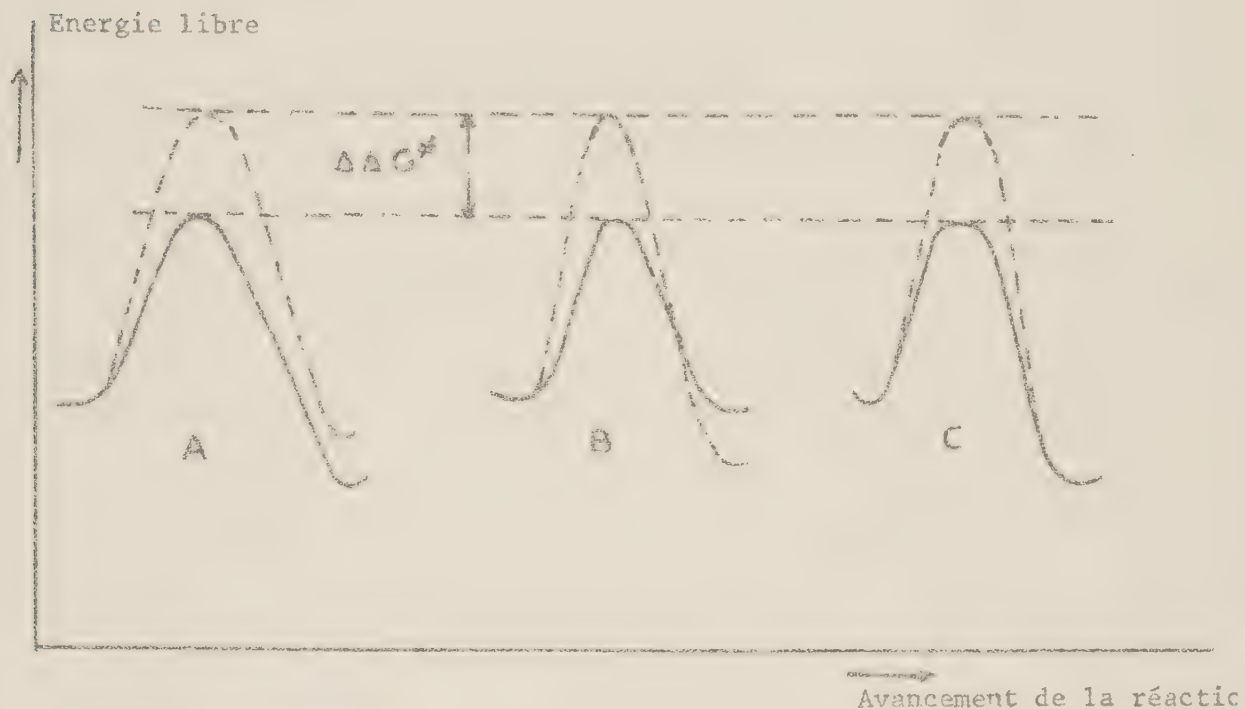
La méthode générale la plus développée actuellement est celle des transformations asymétriques cinétiquement contrôlées.

A. - PRINCIPE GENERAL -

La méthode, dans son principe, utilise des réactions pour lesquelles se forment des états de transition diastéréoisomères d'énergies libres différentes, même si les énergies libres des réactifs dans l'état initial sont identiques.

Elles le sont dans la plupart des cas puisque l'agent chiral utilisé intervient soit sur des réactifs prochiraux, qui subissent une

attaque préférentielle sur l'une de leur face, soit sur des produits racémiques ; et l'on sait que les énergies libres d'énantiomères (-M) et (+M) sont toujours identiques même dans un environnement chiral.



- FIGURE 1 -

La différence de réactivité entre les deux énantiomères provient uniquement de la différence d'énergie libre observée dans les deux complexes activés.

Comme le montre la figure 1, on ne peut préjuger des niveaux relatifs d'énergie libre des produits de la réaction à la seule vue des

états de transition : l'état de transition le moins stable ne conduit pas forcément au produit le moins stable (cas A et B), et l'on peut même observer des réactions où les produits, comme les énantiomères de départ, ont la même énergie libre (cas C).

- Les réactions utilisées sont de deux types

a - des synthèses de produits chiraux par action d'un agent chiral sur des produits prochiraux,

b - des réactions de produits racémiques avec un agent chiral.

Les premières sont des synthèses asymétriques. Les secondes sont des décompositions asymétriques ou résolutions cinétiques ou dédoublement partiel .

L'agent chiral, dont l'intervention est nécessaire pour créer deux états de transition diastéréoisomériques, peut être une force physique ou un agent chimique.

Lorsque l'agent chiral est une force physique on parle de synthèse asymétrique absolue ou de décomposition asymétrique absolue. La lumière circulairement ou elliptiquement polarisée est utilisée dans les deux cas.

Mais l'emploi de ces méthodes est limité et leur intérêt lié à l'étude de l'origine des molécules organiques, dans les conditions primitives.

Dans ce domaine, le travail de W. KUHN (4) a montré les conditions de la synthèse ou de la décomposition asymétrique absolue

et donné le premier exemple (5) d'une décomposition asymétrique absolue. Avec la diméthyl-N,N-azido propionamide racémique, l'isomère lévogyre est obtenu préférentiellement avec une lumière polarisée déviée à gauche, l'isomère dextrogyre avec une lumière polarisée déviée à droite.

Dans la quasi totalité des cas, l'agent chiral est chimique ; on distingue alors synthèse asymétrique et dédoublement partiel ou résolution cinétique.

1° - SYNTHESE ASYMETRIQUE

La synthèse asymétrique consiste en la formation de centres d'asymétrie d'activités optiques positives ou négatives, en quantités inégales dans une molécule achirale à partir d'un élément d'asymétrie préexistant dans le catalyseur ou le solvant, ou l'un des réactifs.

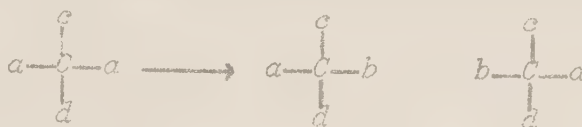
Elle résulte par exemple de la quaternisation d'un carbone trigonal ou d'une modification stéréosélective d'un seul des substituants identiques d'un carbone tétralié prochiral (6) (note 1).

Note 1 :

Notion de Prochiralité Pro-S et Pro-R

La prochiralité est ainsi définie par HANSON (6) : "Si le remplacement d'un atome ou groupe lié à un carbone d'une molécule achirale, par un atome ou groupe lié à ce même carbone mais de nature différente, conduit à une molécule chirale, la molécule achirale d'origine est dite prochirale".

Ainsi le carbone tétralié, Caacd, est prochiral : le remplacement d'un des groupes a pour un groupe de nature différente b apporte la chiralité.



un carbone tétralié prochiral porte deux atomes, groupes, ou substituants identiques. Les carbones trigonaux sont une simplification du cas précédent. Un carbone trigonal $\begin{array}{c} a \\ \searrow \\ C \\ \nearrow \\ b \end{array} = X$ par exemple, est prochiral car. - -

Bien que quelques exemples soient connus de telles modifications sélectives (7,8,9,10,11,12), l'essentiel des travaux sur la synthèse asymétrique porte sur la quaternisation d'un carbone trigonal.

On distingue :

a) - la synthèse asymétrique partielle directe

Nous avons dit que la synthèse asymétrique supposait la présence d'une asymétrie préexistante dans le catalyseur, le solvant ou l'un des réactifs.

La fixation de cet agent chiral sur l'une ou l'autre face de la double liaison aboutit à la formation de deux états de transition diastéréoisomères (figure 2) ; deux centres d'asymétrie existent alors dont l'un se situe au niveau de la double liaison en formation.

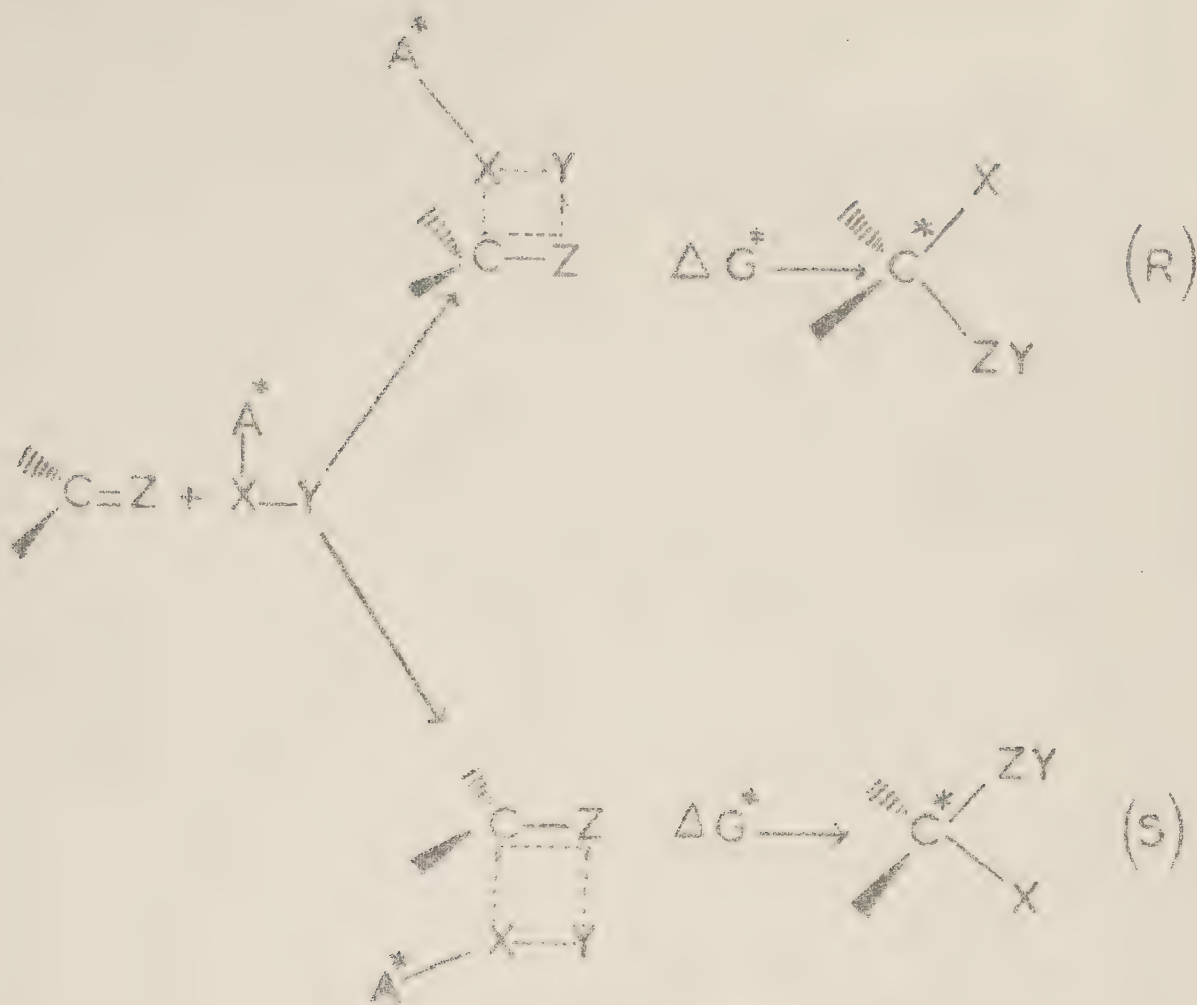
La différence d'énergie libre entre les deux états de transition provient des différences dans la répartition des atomes ; elle conduit à la formation prépondérante de l'un des deux.

Le centre d'asymétrie lié à l'agent chiral est ensuite éliminé et la réaction conduit à la formation préférentielle de l'un des deux antipodes.

Note 1 (suite) : Le passage de sp^2 à sp^3 fait apparaître la chiralité. Ce n'est pas vrai d'un carbone trigonal

$$\begin{array}{c} \alpha \\ \diagup \\ C = X \end{array}$$

Un carbone trigonal portant deux substituants différents est prochiral. La notation pro-R est pro-S découle de la notation R et S : "Lorsque le centre prochiral d'une molécule est déterminé, on sélectionne arbitrairement l'un des carbones ou groupes liés identiques ; on lui donne arbitrairement la priorité par rapport à l'autre. Si d'un chiral, la séquence a, b, c, dans le sens des aiguilles d'une montre, l'atome lié, qui a été sélectionné, est dit pro-R.

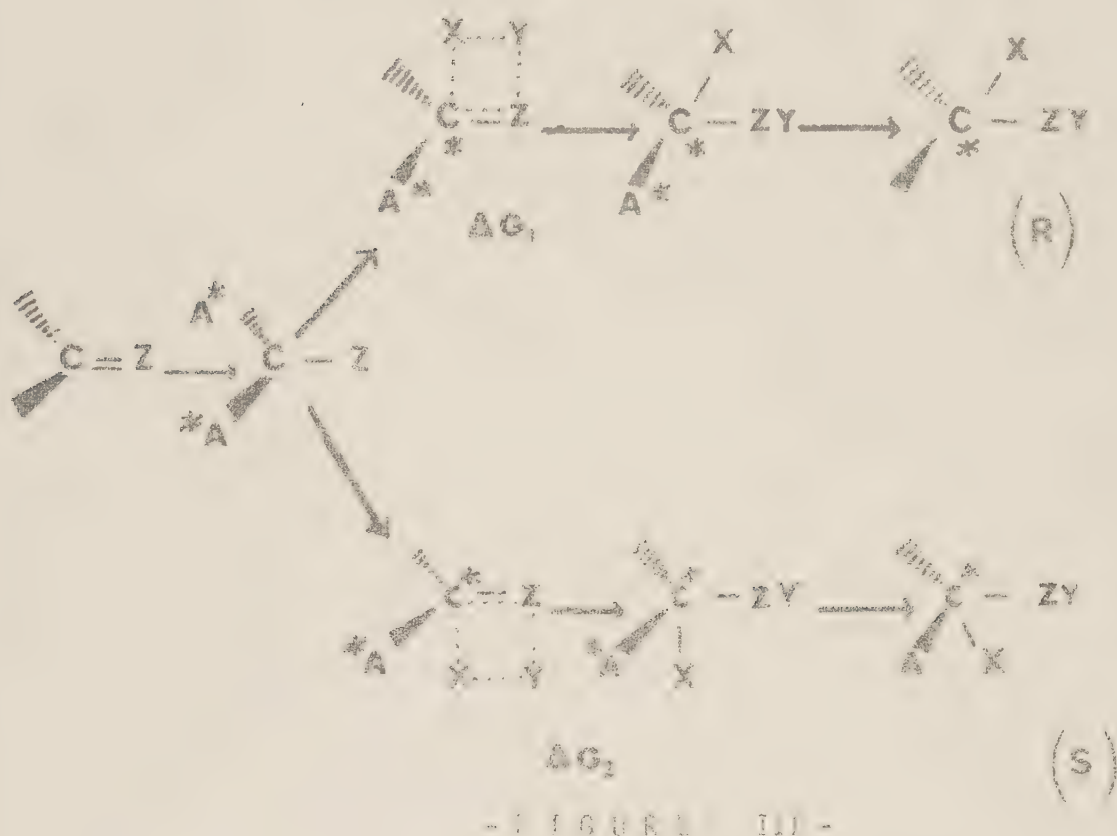


- FIGURE II -

b) - La synthèse asymétrique partielle indirecte par asymétrie induite

Dans cette méthode, dérivée de la précédente, deux étapes sont nécessaires pour atteindre les états de transition diastéréoisomères (Figure 3). Une copule chirale facilement clivable est d'abord fixée près du carbone trigonal qui réagit ensuite avec un réactif achiral en créant un deuxième centre d'asymétrie.

La copule chirale initialement introduite est éliminée ; un centre d'asymétrie a été créé au niveau de la double liaison formée.



c) - La synthèse asymétrique par double induction

La méthode dite de double induction a pour but d'améliorer le rendement optique de la synthèse asymétrique. Cette efficacité accrue provient de l'utilisation simultanée soit de deux copules chirales fixées sur le substrat, soit de la réaction d'un composé chiral sur un substrat portant une copule asymétrique.

Note : l'astérisque marque la présence d'un centre chiral.

2° - DEDOUBLEMENT PARTIEL - RESOLUTION CINETIQUE

- La synthèse asymétrique a pour but de créer une asymétrie à partir d'une molécule achirale.

- La résolution cinétique est limitée à la révélation de l'asymétrie qui préexiste dans un composé racémique. Le composé est optiquement inactif parce qu'il contient deux énantiomères en quantités égales. Le principe des méthodes de dédoublement partiel ou de résolution cinétique résulte de la réactivité inégale d'un agent chiral avec les deux énantiomères d'un racémique, ou de la décomposition avec des vitesses inégales des deux diastéréoisomères ainsi formés.

Dans le dédoublement partiel, un excès de racémique réagit avec l'agent chiral pour conduire en fin de réaction à un composé actif : l'activité est due à l'excès de l'énantiomère le moins réactif.

Dans la résolution cinétique, les vitesses de décomposition des deux diastéréoisomères formés par l'action de l'agent chiral sur le racémique, sont différentes; l'un des énantiomères est, de ce fait, libéré plus vite que l'autre.

B - APPLICATION A L'OBTENTION DE PRODUITS ACTIFS

1° - SYNTHÈSE ASYMETRIQUE :

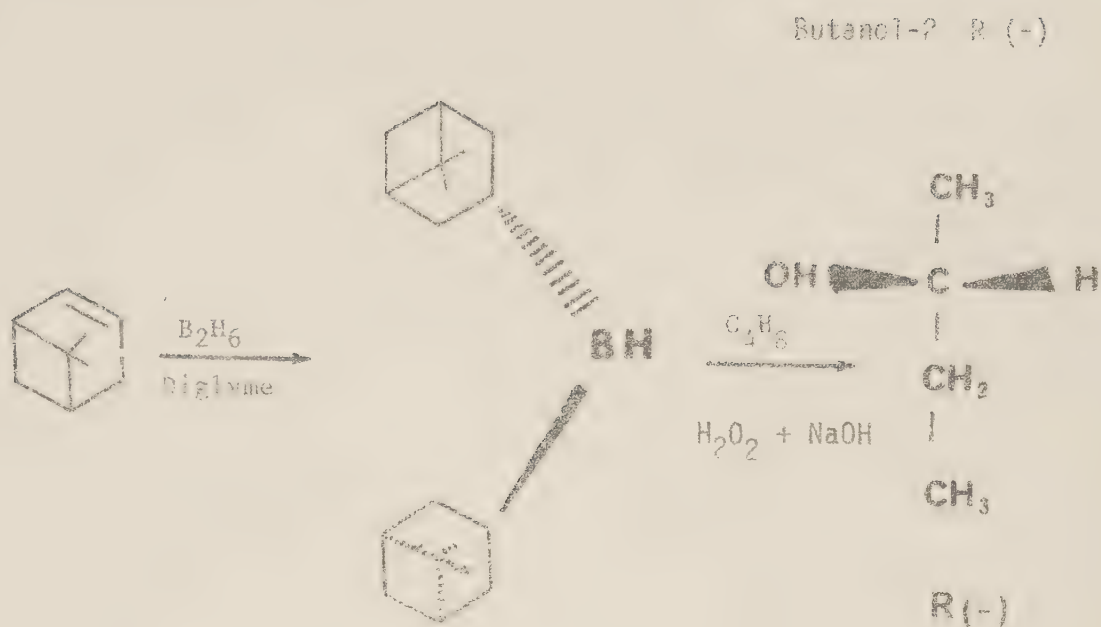
Plus que le dédoublement partiel et la résolution cinétique, la synthèse asymétrique a fait l'objet de nombreux travaux dans les dernières années. Ceci provient sans doute, de ce que certaines substances prochirales, présentent une réactivité telle, qu'elles sont des points de départ riches de possibilités pour la synthèse organique. La réactivité des carbones trigonaux, en particulier dans les composés éthyléniques et carbonylés, en est un exemple (13,14).

Sans entrer dans les détails, on peut essayer de résumer brièvement les travaux antérieurs en distinguant trois groupes de réaction utilisés dans la synthèse asymétrique.

- Addition sur la double liaison Carbone-Carbone
- Addition sur la double liaison Carbone-Carbone
- Addition sur la double liaison Carbone-Carbone

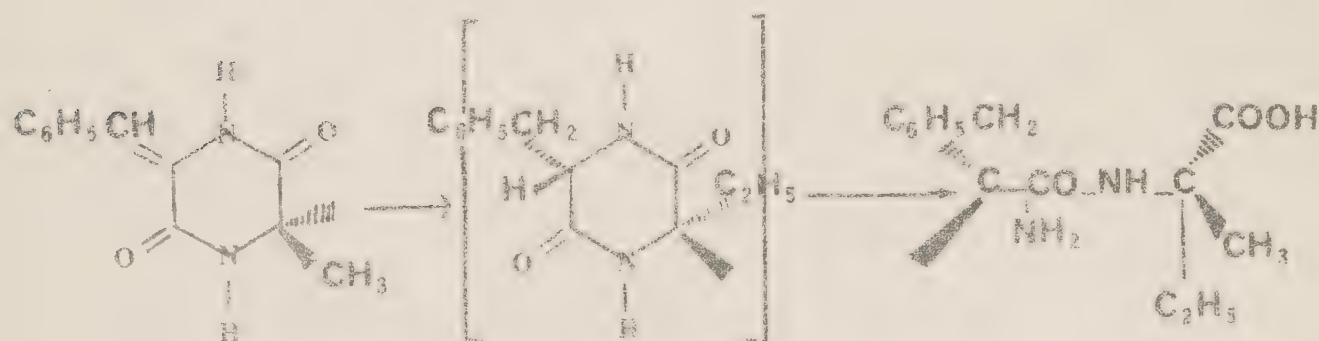
a - Adaptation des réactions de réduction

Les réactions de réduction par des agents d'oxydo-réduction n'offrent que des rendements optiques modestes (15 à 19) par contre l'hydroboronation des oléfines (20-21) en présence d'isocamphéylborane conduit à des composés chiraux dont la pureté optique peut être de 100% (22-24).



- FIGURE IV -

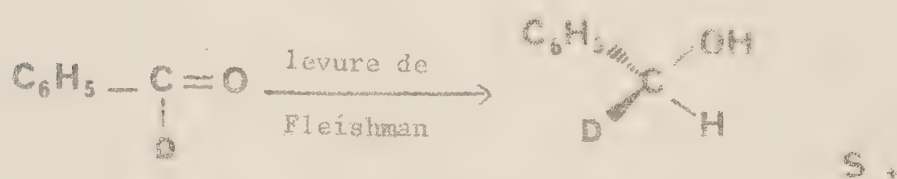
On retrouve des rendements optiques du même ordre par hydrogéné-
 nation catalytique d'une liaison énolique, on connaît même des cas de sté-
 réosélectivité quasi totale (22-23) (figure 5)



- FIGURE V -

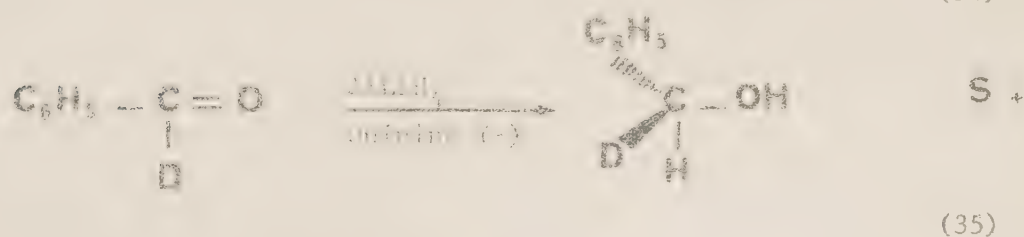
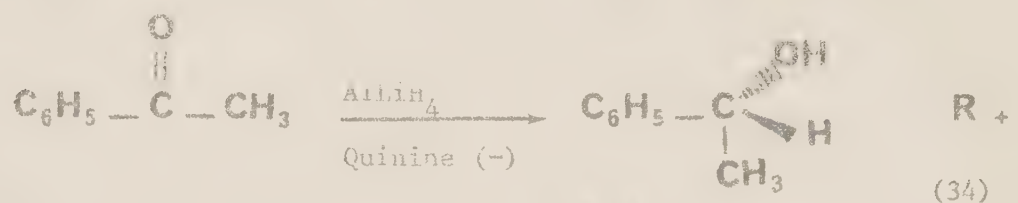
b - Addition sur la double liaison carbone-oxygène

La réactivité du carbonyle ouvre des voies nombreuses à l'obtention de produits chiraux. La catalyse enzymatique (24 à 28) lorsqu'elle est possible, donne les meilleurs résultats dans la formation d'alcools optiquement actifs, particulièrement pour l'obtention d'alcools primaires α -deutériés (figure 6). (29).



- FIGURE VI -

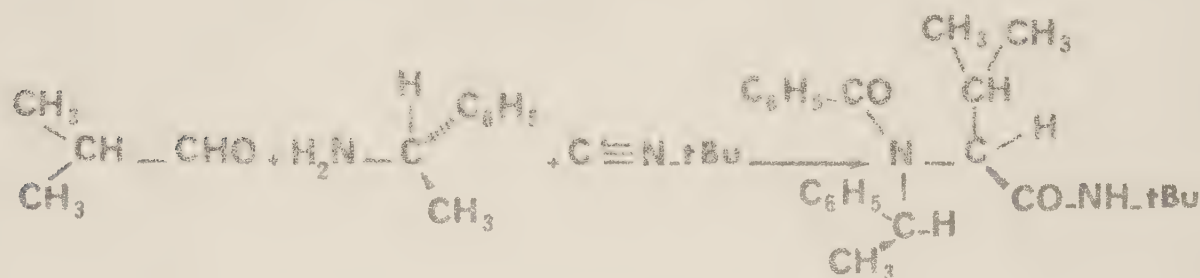
Les hydrogénations catalytiques en présence d'agents chiraux, (30-31) les réactions avec les organo-magnésiens (32) ou les alcoolates métalliques ont donné des résultats intéressants et de même valeur. (33) L'action combinée d'hydrure mixte et d'agents chiraux tels que la quinine (-) la cinchonidine (-), l'éphédrine (+) donnent le plus souvent des rendements optiques de l'ordre de 50 %. (figure 7).



- FIGURE VII -

c - Addition sur la double liaison carbone - azote

Les synthèses asymétriques à partir des doubles liaisons carbone-azote ont été particulièrement orientées vers l'obtention des aminoacides nécessaires pour l'obtention de polypeptides (36 à 40). Retenons aussi les réductions des imines, effectuées par O. CERVINKA (41 à 43) au moyen d'alumino-hydrure de lithium complexé et les synthèses asymétriques de UGI (44 à 46) pour la formation d'imine (figure 8).

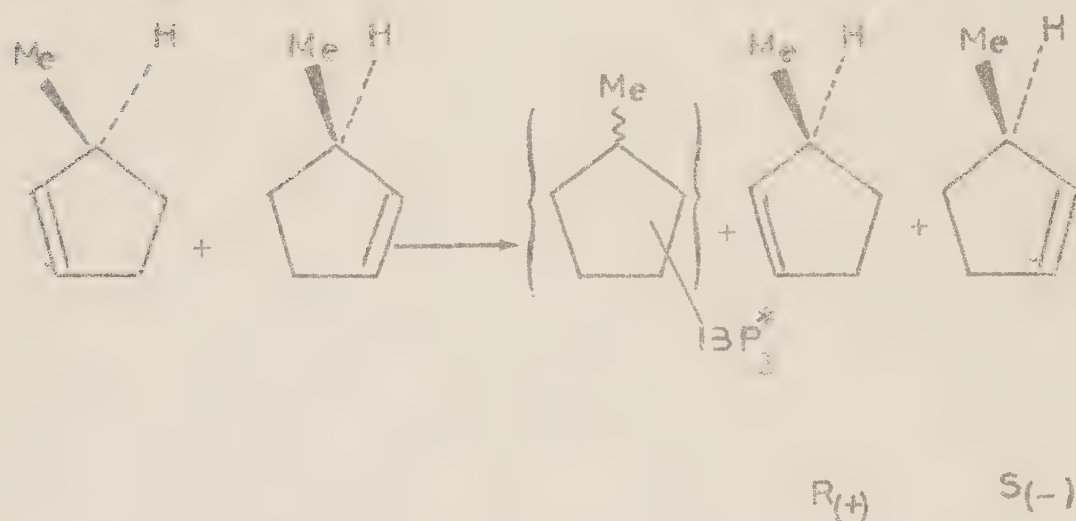


- FIGURE VIII -

2° - Synthèse de produits naturels

Les produits naturels apparaissent souvent sous forme d'un seul énantiomère ; il était donc intéressant d'en synthétiser un seul par des méthodes chimiques simples. Jusqu'à présent on a employé principalement des enzymes qui sont chirales, douées d'une haute spécificité, et qui distinguent aisément les deux antipodes. Greenstein (47) a ainsi obtenu un rendement optique de 99,9 % en hydrolysant le dérivé d'un amino-acide en présence d'une enzyme : l'Acylase.

Une autre méthode consiste à faire intervenir, lors de la synthèse, des réactifs dissymétriques. Les rendements optiques sont généralement de l'ordre de 45 %. Ces agents de catalyse chiraux seront soient des acides (48) tels que l'acide tartrique (+), malique (-), camphosulfonique (+), soient des alcaloïdes, brucine, quinine, strychnine, soient encore des réactifs spécifiques, entre autres le dipinanyl-3 Borane (49 à 52) très employé. Ainsi le méthyl-3 cyclopentène est dédoublé en ses 2 énantiomères avec des rendements de 82,5 % en R (+) et 17,5 % en S (-), en présence de cet agent (figure 9).



- F I G U R E IX -

Le dédoublement partiel a été développé et étudié par HOREAU (53 à 58) en faisant réagir un excès de racémique sur un produit actif. L'exemple le plus typique est celui de l'anhydride α -phényl-butyrique (+) qui était traité par un excès d'isopropylphénylcarbinol dans la pyridine.

Le carbinol n'ayant pas réagi était récupéré, purifié et son pouvoir rotatoire mesuré $[\alpha] = -1^{\circ}655$ soit un rendement optique de 49 %.

Cette méthode a été maintes fois utilisée pour obtenir des produits actifs avec des rendements variant entre 8 et 79 %, mais aussi pour l'attribution des configurations (59,60,61) sans avoir besoin de partir d'un composé optiquement actif souvent difficile à obtenir.

Ainsi la synthèse asymétrique, de même que le dédoublement partiel ou la résolution cinétique n'ont pas permis de préparer de nombreuses cétones actives. Néanmoins, il faut noter que la plupart de celles-ci sont actuellement encore obtenues par des méthodes de séparation physique.

2.2- PRÉPARATION DE CETONES ACTIVES

La synthèse asymétrique et les résolutions cinétiques ont été très peu développées sur les cétones elles-mêmes. Aucun des travaux que nous avons relevés dans la synthèse asymétrique ne permet d'obtenir directement de cétones actives bien que leur prochiralité en fasse des points de départ privilégiés.

Les cétones actives sont obtenues souvent par oxydation stéréosélective d'alcools optiquement actifs (62), mais plus souvent encore par des méthodes de séparation physique de leurs dérivés (63 à 67). Une méthode connaît une grande extension depuis quelques années grâce à la chromatographie en phase gazeuse (68-69); les dioxolannes diastéréoisomères obtenus par addition d'un diol actif sur une cétone sont séparés par

chromatographie ; l'hydrolyse de chaque énantiomère permet de régénérer la cétone active correspondante avec de bons rendements.

C - POUVOIR ROTATOIRE

1° - DÉFINITION :

Le pouvoir rotatoire d'une substance est dû à l'existence d'une dissymétrie moléculaire ; ce sera le cas pour un carbone asymétrique ayant quatre substituants différents ou lorsque la molécule n'a pas de plan de symétrie.

Ce pouvoir rotatoire spécifique d'un produit actif est défini par la formule :

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{l \cdot d}$$

où $[\alpha]$ est la rotation lue sur le polarimètre, l , l'épaisseur de la couche traversée en décimètre et d la masse volumique de la substance. Si celle-ci est dissoute dans un solvant on emploiera la concentration C en grammes par 100 cc. Ces mesures sont faites à présent avec un polarimètre électro-
nique gradué en millièmes de degré, à des températures bien définies et à des longueurs d'onde déterminées; généralement celle de la raie D du sodium.

Pour pouvoir comparer le pouvoir rotatoire de substances différentes on a introduit la rotation moléculaire

$$M_D^{20} = [\alpha] \times \frac{M}{100} \quad \text{où } M \text{ est la masse moléculaire}$$

Cette mesure du pouvoir rotatoire a servi, pour commencer, à déterminer la pureté d'un corps. Or à priori, quand on essaie de connaître avec certitude le pouvoir rotatoire d'un énantiomère quelconque provenant de son racémique, il n'est jamais certain que l'on ait obtenu la pureté optique maximale. En d'autres termes, lors d'un dédoublement partiel par exemple, un des antipodes optiques peut coexister avec le racémique dans des proportions plus ou moins importantes, faussant ainsi la mesure. Cependant, il est "généralement admis" que la pureté optique maximale est atteinte, si l'on obtient la même valeur du pouvoir rotatoire pour deux énantiomorphes obtenus par des voies totalement distinctes. De ce fait, de nombreuses méthodes ont été utilisées pour tenter de résoudre ces problèmes, avec plus ou moins de précision.

2° METHODES DE DETERMINATION DE POUVOIR ROTATOIRE SPECIFIQUE

La détermination directe du pouvoir rotatoire absolu $[\alpha]$ d'un composé chiral nécessite le dédoublement total de deux énantiomères ou diastéréoisomères. Mais elle se heurte le plus souvent à l'incertitude sur la pureté optique du produit ; des exemples ont été décrits de dédoublements qui s'arrêtent sans que la pureté énantiomérique totale ait été obtenue (70). Aussi les méthodes de déterminations indirectes ont-elles intéressé de nombreux auteurs. J.H. BREWSTER calcule approximativement $[\alpha]$ pour certains produits (71), tandis que J.A. BERSON et D.A. BEN EFRAIM proposent la méthode de "dilution isotopique" qui fait appel à des racémiques marqués (72). La méthode de HOREAU (73) d'une

application plus aisée a donné de nombreux résultats pour les alcools, dont elle prévoit en outre la configuration. La R.M.N. permet de mesurer les puretés optiques et les pouvoirs rotatoires spécifiques (74): le mélange d'énantiomères est transformé par un agent chiral en un mélange de diastéréoisomères dosé par R.M.N. (75), à condition d'obtenir des signaux assez séparés. La complexation par des complexes chiraux d'Europium apporte des résultats, lorsqu'elle est possible (76-77). Le spectre R.M.N. du mélange énantiomérique peut aussi être enregistré dans un solvant chiral : la non équivalence magnétique de certains protons des deux énantiomères, due à des interactions diastéréoisomériques, rend possible le dosage (79 à 80). Mais la méthode de R.M.N. en limite elle-même la précision.

Les dosages par chromatographie en phase gazeuse et par calorimétrie (81), la transformation des cétones en oximes acides (75) connaissent à l'heure actuelle, un très grand développement, limité toutefois du fait de la racémisation éventuelle des cétones.

Le problème de la détermination de la pureté optique des cétones reste difficile à résoudre. Les méthodes les plus récentes de détermination de pouvoir rotatoire absolu n'ont pas apporté de nombreux résultats.

D - CONCLUSION

La plupart des travaux que nous venons de rappeler ont abordé les problèmes de chiralité dans une perspective de synthèse de composés optiquement actifs. C'est pourquoi, la synthèse asymétrique a particulièrement été développée, de même que les techniques de séparation physique, anciennes comme les recristallisations fractionnées, ou plus

récentes comme la chromatographie en phase gazeuse. Toutes ces méthodes utilisent les moyens usuels de la synthèse organique.

Le dédoublement partiel ou la résolution cinétique exploite des différences de réactivité entre énantiomères ou diastéréoisomères. Mais jusqu'ici, le point de vue du chimiste de synthèse a encore prévalu : on exploite des différences de réactivité que l'on ne mesure pas.

De plus, la synthèse asymétrique, le dédoublement partiel et la résolution cinétique ont rarement été appliqués dans l'obtention directe de cétones chirales.

Contrairement à ce qui précède, notre approche des problèmes de chiralité est celle du chimiste cinéticien. Nous voulons connaître les réactivités des énantiomères avant de les utiliser. Les composés cétoniques ont été pris comme modèle pour deux raisons : - leur étude - nous l'avons rappelé dans l'introduction - appartient au domaine de recherche des laboratoires où ce travail a été effectué.

- Nous avons d'autre part écrit qu'ils ont été rarement obtenus par les méthodes de dédoublement partiel et de résolution cinétique.

La réaction que nous avons sélectionnée pour mesurer les différences de réactivité des énantiomères, est celle de la formation de dioxolannes-1,3 par action du tartrate d'éthyle (R,R) (+) sur les cétones (dédoublement partiel), ou la réaction inverse d'hydrolyse acide des dioxolannes-1,3 des diastéréoisomères. Le mécanisme de cette réaction est parfaitement connu, des travaux sur l'hydrolyse des dioxolannes ont été effectués au Laboratoire de Chimie Organique Physique de Montpellier (82-83), l'étude cinétique nécessite un appareillage classique.

C'est encore la mesure des réactivités qui nous permet de mettre au point une nouvelle méthode de détermination des pouvoirs rotatoires absolus.

- C H A P I T R E I I -

DEDOUBLEMENT PARTIEL DE CETONES RACEMIQUES PAR FORMATION
DE DIOXOLANNES-1,3

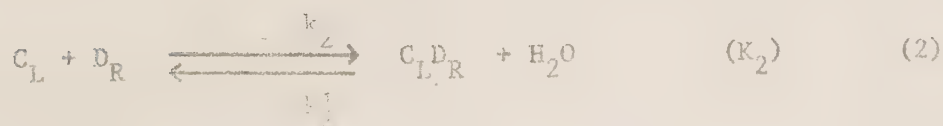
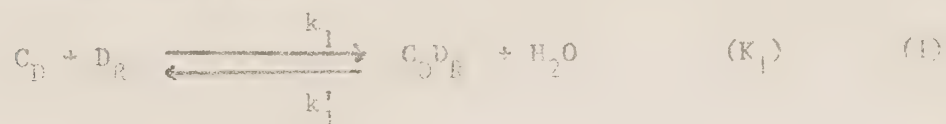
DEDOUBLEMENT PARTIEL DE CETONES RACEMIQUES PAR FORMATION DE DIOXOLANNES-1,3

La synthèse des dicarbéthoxy-4,5 dioxolannes-1,3 chiraux de plusieurs cétones racémiques, est étudiée d'un point de vue théorique puis appliquée au dédoublement partiel.

Une cétone racémique, $C_D + C_L$, est mise en présence d'un dio actif : le tartrate d'éthyle (R,R) (+) que nous noterons D_R .

Chacun des deux énantiomères C_D et C_L se combine au diol D_R avec une vitesse bien déterminée pour conduire à un dioxolanne-1,3 d'é libre elle-même bien déterminée (figure 10).

La réaction s'écrit :



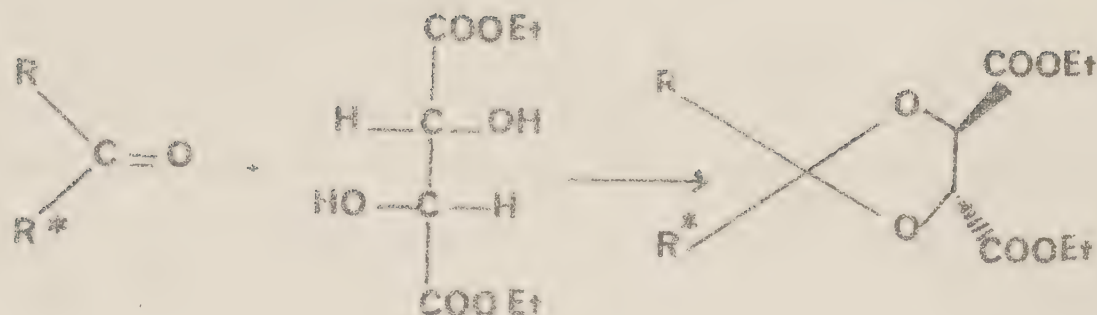


FIGURE X

Si k_1 et K_1 , k_2 et K_2 sont respectivement les constantes de vitesse et les constantes d'équilibre affectées à la formation de chacun des deux dioxolannes diastéréoisomères, on observe généralement :

$$k_1 \neq k_2$$

$$K_1 \neq K_2$$

La cétone n'ayant pas encore réagi présentera, à chaque instant, une activité optique due à l'excès de l'un des deux énantiomères.

Cette étude doit donc s'intéresser :

- soit à la différence entre k_1 et k_2 (contrôle cinétique)
- soit à la différence entre K_1 et K_2 (contrôle thermodynamique).

Dans le cas du contrôle cinétique, la connaissance de k_1 et k_2 donne, à chaque instant, celle des concentrations en énantiomères C_L et C_D

et l'arrêt de la réaction peut être provoqué au moment où la différence de ces concentrations est la plus grande.

Dans le cas d'un contrôle thermodynamique, la réaction est poursuivie jusqu'à son terme. Aussi seule la mise en excès de la cétone racémique par rapport au diol conduira, après avoir atteint l'équilibre, à une cétone active.

Dans un premier paragraphe, est présentée une courte étude énergétique de cette réaction ; le choix du contrôle thermodynamique que nous avons fait s'y trouve justifié.

Dans un second paragraphe, les résultats obtenus sont exploités.

A - ETUDE ENERGETIQUE - CHOIX DU CONTROLE THERMODYNAMIQUE DANS LA FORMATION DE DIOXOLANNES 1,3 DIASTEREOISOMERES

1°- ETUDE ENERGETIQUE

Désignons par C_L et C_D les deux énantiomères de la cétone racémique $C_{L,D}$ mise en réaction, et notons qu'à l'instant initial, la concentration de chacun d'eux sera N , si la concentration initiale en cétone est $2N$. La concentration initiale en diol sera n . Les concentrations instantanées en cétone C_L , C_D et en diol D_R seront notées :

C_L , C_D et $[D_R]$ respectivement.

Les équilibres (équations 1 et 2) sont constamment déplacés vers la droite par distillation azéotropique de l'eau en présence de benzène

et d'un catalyseur de deshydratation.

Le schéma énergétique de la réaction de la cétone sur un diol est présenté dans la figure 11 *

a - Contraintes cinétique

Dans ce cas, on s'intéresse à la différence entre $\Delta G^\ddagger(C_L D_R)$ et $\Delta G^\ddagger(C_D D_R)$, différence des énergies libres d'activation des réactions conduisant aux deux dioxolannes diastéréoisomères.

Les équations cinétiques de disparition des énantiomères C_L et C_D s'écrivent :

$$\frac{d [C_L]}{dt} = - k_1 [C_L] [D_R] \quad (3)$$

et

$$\frac{d [C_D]}{dt} = - k_2 [C_D] [D_R] \quad (4)$$

Le rapport des deux membres de l'équation 1 à ceux de l'équation 2 conduit à :

$$\frac{d [C_L]}{d [C_D]} = \frac{k_1 [C_L]}{k_2 [C_D]} \quad \text{soit après intégration}$$

$$\frac{[C_L]}{N} = \left[\frac{[C_D]}{N} \right]^{k_1/k_2}$$

d'autre part, k_1 et k_2 sont liées aux énergies libres d'activation :

* Ce schéma est général et ne fixe en aucune façon, les niveaux respectifs d'énergies libres ou d'énergies libres d'activation des deux diastéréoisomères.

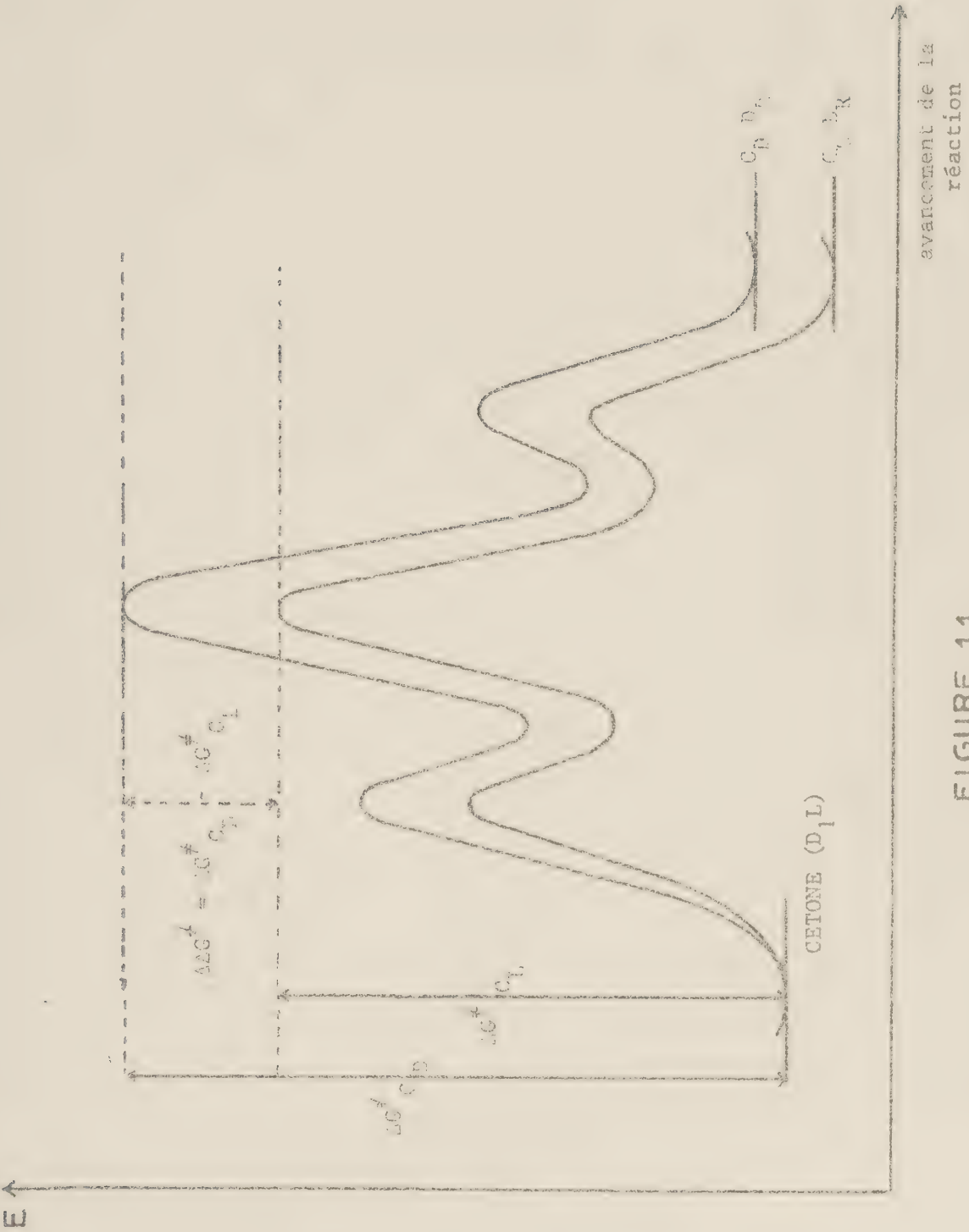


FIGURE 11

$$k_1 = \frac{kT}{h} e^{-\frac{\Delta G^\ddagger(C_L D_R)}{RT}}$$

$$k_2 = \frac{kT}{h} e^{-\frac{\Delta G^\ddagger(C_D D_R)}{RT}}$$

La détermination de k_1 et k_2 permet de connaître la différence de réactivité des deux énantiomères et de calculer le maximum de la fonction $C_L - C_D = f(t)$; l'arrêt de la réaction à cet instant conduit à une cétone de pureté optique maximum.

Théoriquement, il n'y a pas de difficultés, à ceci près que ce qui vient d'être écrit présuppose que les deux réactions (éq. 1 et 2) soient totales et irréversibles.

Si l'on doit tenir compte de la réversibilité de la réaction, il faut intégrer dans les calculs précédents les constantes k'_1 et k'_2 . Il en résulte des complications théoriques importantes sur lesquelles nous reviendrons.

b - Contrôle thermodynamique

On s'intéresse alors à la différence :

$$\Delta\Delta G_o = \Delta G_o(C_L D_R) - \Delta G_o(C_D D_R)$$

expression dans laquelle $\Delta G_o(C_L D_R)$ et $\Delta G_o(C_D D_R)$ représentent les énergies libres des deux dioxolannes diastéréoisomères et on peut écrire :

$$\Delta G_o (C_L D_R) = - RT \log K_1$$

$$\Delta G_o (C_D D_R) = - RT \log K_2$$

Si $n = 2 N$, c'est-à-dire si les concentrations initiales en diol actif et cétone racémique sont identiques, la poursuite de la réaction jusqu'à son achèvement fera disparaître l'intégralité de chacun des deux énantiomères C_L et C_D dans le cas d'une réaction totale *. Le dédoublement partiel ne se fera pas.

Par contre si $2 N > n$, les concentrations finales des deux dioxolannes diastéréoisomères obéissent aux équilibres représentés, par leurs constantes K_1 et K_2 . En conséquence les concentrations d'énantiomères C_L et C_D restant en excès seront inégales. La cétone qui n'a pas réagi sera optiquement active.

C'est-à-dire que le rapport C_L/C_D entre les concentrations des deux énantiomères de la cétone qui n'a pas réagi dépend seulement du rapport K_1/K_2 des constantes d'équilibre de formation des dioxolannes et non pas de leur vitesse de formation k_1 et k_2 .

* Il en serait autrement si la réaction n'était pas totale, mais équilibrée.

2° - RESULTATS

Nous avons voulu expérimenter les deux méthodes décrites ci-dessus. Après un certain nombre de mesures, nous avons renoncé à étudier le contrôle cinétique. Au contraire le contrôle thermodynamique nous a apporté plusieurs résultats intéressants :

a - Echec du contrôle cinétique

Nous avons écrit précédemment que la réaction de formation des dioxolannes à partir de cétone et de diol est un équilibre continuellement déplacé vers la droite par élimination azéotropique de l'eau. Cette situation présente des inconvénients à deux niveaux.

a.1 - Au niveau expérimental : La nécessité d'éliminer l'eau gêne le cinéticien, elle interdit les cinétiques en ampoules scellées comme la simple observation par spectrographie ultraviolette de la disparition de la cétone.

La seule solution consistait à utiliser l'appareillage courant (ballon de réaction muni d'un séparateur d'eau) et à faire des prélèvements systématiques à des intervalles de temps réguliers.

Cependant, trop de perturbations de la mesure interviennent :

- La température est celle du reflux du benzène difficilement maintenue
.....
constante.
- Les prélèvements nécessitent plusieurs opérations :
.....

. Neutralisation de l'acide paratoluènesulfonique quand il est utilisé comme catalyseur, filtration du catalyseur K_{10} utilisé plus tard en remplacement du P.T.S. puis élimination du benzène. Il en résulte

indéniablement des pertes de cétone qui peuvent être importantes (bien que réduites l'expérience aidant).

a.2 -- Au niveau théorique : La non reproductibilité des résultats obtenus provient sans doute pour une large part des difficultés expérimentales qui viennent d'être décrites. De plus, rien ne permet d'affirmer que la réaction ne soit pas en partie réversible ; la distillation azéotropique ne permet pas d'éliminer toute l'eau dissoute dans le benzène à la température de reflux. Cette intervention erratique de la réaction inverse risque de renforcer les causes d'erreur.

Les expériences nous ont cependant permis de vérifier que les constantes de vitesses k_1 et k_2 sont différentes puisque chacun des prélèvements effectués en cours de synthèse a conduit à une cétone active. Mais la non reproductibilité des résultats nous a contraints à abandonner cette méthode. Pour ne donner qu'un bref exemple, une quantité déterminée de méthyl-2 cyclohexanone racémique, une heure après l'addition de tartrate d'éthyle (R,R) (+) présente un pouvoir rotatoire de $-0^\circ 70$ dans une première expérience, $-0^\circ 45$ dans une seconde, $-0^\circ 60$ dans une troisième.

Nous nous sommes alors tournés vers l'étude du contrôle thermodynamique.

b - Choix du contrôle thermodynamique

Puisque dans ce cas tout repose sur les constantes d'équilibre de formation de deux dioxolannes diastéréoisomères, il convient de s'assurer que cet équilibre est définitivement atteint.

Après avoir obtenu la quantité d'eau théoriquement formée dans la réaction du diol actif sur une cétone racémique en excès, une première moitié du mélange réactionnel était prélevée ; alors que l'autre restait au reflux du benzène pendant une nuit après addition d'un supplément de catalyseur K_{10} de deshydratation.

De chacune de ces deux fractions, la cétone était extraite et son pouvoir rotatoire mesuré ; l'opération était effectuée de façon systématique pour toutes les cétones étudiées. Dans tous les cas les pouvoirs rotatoires expérimentaux de ces deux échantillons de cétones sont identiques. Ainsi pour la méthyl-2 cyclohexanone, nous avons obtenu dans quatre expériences successives : $-0^{\circ}507$, $-0^{\circ}520$, $-0^{\circ}507$, $-0^{\circ}498$.

Le benzène a été choisi pour sa plus grande facilité d'emploi. Les rendements varient de 80 à 100 % selon les cas et sont reproductibles à ± 2 % près.

Le tableau I présente les résultats obtenus dans trois séries distinctes de dédoublement partiel : dans la première l'excès initial de cétone racémique par rapport au diol est de 0,02 mole, de 0,05 mole dans la seconde et de 0,10 mole dans la troisième. Le rendement de la réaction est exprimé par rapport au dioxolanne recueilli.

$$R = 100 \quad r = 100 \cdot \frac{\text{Masse de cétal obtenu expérimentalement}}{\text{Masse de cétal obtenu théoriquement}}$$

TABLEAU I : DEDOUBLEMENT PARTIEL DE CETONES RACÉMIQUES.

Tartrate d'éthyle (R,R) (+) : 0,1 mole - Solvant : Benzène
Température : 80°C*.

	0,12 mole de cé- tone racémique			0,15 mole de cé- tone racémique			0,20 mole de cé- tone racémique		
	R en %	$[\alpha]_D$ de la cétone recupérée	P.O. en %	R en %	$[\alpha]_D$ de la cétone recupérée	P.O. en %	R en %	$[\alpha]_D$ de la cétone recupérée	P.O. en %
METHYL-2 cyclohexanone	98,2	-0°783	5,1	99,8	-0°580	3,8	97,8	-0°507	3,3
METHYL-3 cyclohexanone	97,65	-0°178	1,4	97,1	-0°110	0,9	99,8	-0°143	1,1
TRIMETHYL-3,3,5 cyclohexanone**				88,8	-0°104		90,5	-0°088	
NORCAMPBRE	98,7	-2°960	9,5	91,8	-2°170	7,0			
METHYL-5 heptanone-3				98,1	+0°036	0,4	95,3	-0°030	0,3
METHYL-3 heptanone-2				99,1	-1°940	7,8	60	-0°875	3,5

* La Température est celle du benzène à reflux ; celle du bain d'huile est d'environ 100°C.

** Le cas de la Triméthyl-3,3,5 cyclohexanone se distingue puisque ni son pouvoir rotatoire, ni sa configuration n'était connu lors de la réalisation de ce travail.

On ne peut mesurer le rendement par rapport à la cétone pour deux raisons :

- Il est difficile de sortir les cétones du milieu réactionnel,
- leur volatilité souvent importante est une gêne considérable.

Le pouvoir rotatoire expérimental des cétones α est mesuré dans les conditions données par la littérature quand il s'agit de produit connu; la pureté optique en est alors déduite par l'utilisation des pouvoirs rotatoires absolus déjà publiés.

On notera que la pureté optique est d'autant meilleure que l'excès initial de cétones est plus faible. Le cas de la méthyl-3-cyclohexanone est la seule exception à cette décroissance de la pureté optique en fonction de cet excès, pour des concentrations de 0,15 mole et 0,20 mole.

Toutefois, sur cet exemple la faible valeur de la pureté optique obtenue rend sa détermination sensible aux variations dans le rendement de la réaction et aux erreurs expérimentales.

De façon générale, les puretés optiques atteintes par cette méthode restent faibles (entre 1 et 10 %).

B - EXPLOITATION DES RESULTATS

1° - CALCUL DE $\Delta\Delta G_O$: DIFFERENCE D'ENERGIES LIBRES DE DEUX

DEUX DIOXOLANES DIASTEREISOMERES.

Dans la partie théorique de ce chapitre, reprenant la nomenclature de MOREAU (73) nous avons désigné par :

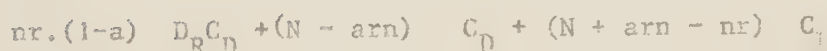
- N la concentration initiale de chacun des deux énantiomères de la cétone racémique,
- n la concentration initiale du tartrate d'éthyle,
- r le rendement de la réaction calculé par rapport au cétal recueilli.

$$r = \frac{\text{Masse cétal recueilli expérimentalement}}{\text{Masse cétal recueilli théoriquement}}$$

- a la fraction de diol actif (qui est ici le tartrate d'éthyle), qui se combine avec un des deux énantiomères et (1 - a) la fraction qui se combine avec l'autre énantiomère.

- $[C_L]$, $[C_D]$ respectivement les concentrations des deux énantiomères de la cétone racémique et $[D_R]$ celle du tartrate d'éthyle (R,R) (+).

L'équation générale de la réaction est la suivante :



La cétone C_L en excès, apparaîtra optiquement active en raison de l'excès des $(N + arn - nr)$ molécules de C_L sur les $(N - arn)$ molécules de C_D et la pureté optique deviendra donc en désignant par α le pouvoir rotatoire spécifique de la cétone et par α_e le pouvoir rotatoire de la cétone récupérée, mesuré dans les mêmes conditions :

$$\frac{\alpha_e}{\alpha} = \frac{[C_D] - [C_L]}{[C_D] + [C_L]} \quad (5)$$

$$\frac{\alpha_e}{\alpha} = \frac{2a - 1}{\frac{2N}{nr} - 1} \quad \text{et} \quad a = \frac{\alpha_e}{2\alpha} \cdot \frac{(2N - nr)}{nr} + \frac{1}{2}$$

Ce qui donne pour la quantité de dioxolanne recueillie à l'équilibre par rapport aux cétones C_L et C_D en remplaçant a par sa valeur :

$$N - arn = N - \frac{\alpha_e}{2\alpha} (2N - nr) \cdot \frac{nr}{2}$$

$$N - (nr - arn) = N + \frac{\alpha_e}{2\alpha} (2N - nr) + \frac{1}{2} nr - nr$$

$$N - (nr - arn) = N + \frac{\alpha_e}{2\alpha} (2N - nr) - \frac{1}{2} nr.$$

$$K = \frac{\text{Concentration en cétal}}{(\text{concentration en cétone}) \cdot (\text{Concentration en diol})}$$

soit :

$$K_1 = \frac{a.r.n.}{(N - a.r.n.)(n - a.r.n.)}$$

$$K_2 = \frac{r.n. - a.r.n.}{(N - r.n. - a.r.n.)(n - a.r.n.)}$$

$$\text{d'où } \frac{K_1}{K_2} = \frac{a}{1-a} \cdot \frac{N + a.r.n. - n.r.}{N - a.r.n.}$$

et en remplaçant "a" par la valeur trouvée précédemment :

$$\frac{K_1}{K_2} = \frac{\left[\frac{\alpha_e}{2\alpha} \left(\frac{2N - nr}{nr} \right) + \frac{1}{2} \right] \left[N + \frac{\alpha_e}{2\alpha} (2N - nr) - \frac{1}{2} \right]}{\left[-\frac{\alpha_e}{2\alpha} \left(\frac{2N - nr}{nr} \right) + \frac{1}{2} \right] \left[N - \frac{\alpha_e}{2\alpha} (2N - nr) - \frac{1}{2} nr \right]}$$

Connaissant les valeurs de N, n, r, α_e , α , le calcul des différences d'énergie libres des deux dioxolannes diastéréoisomères a pu être effectué pour chacune des cétones (tableau II et III).

Dans le tableau II nous donnons un exemple de calcul effectué avec des concentrations en méthyl-3 cyclohexanone de 0,15 mole et 0,12 mole par litre ; la concentration en diol est toujours de 0,10 mole par litre.

La concentration en cétone à l'équilibre $[C_D] + [C_L]$ est la différence entre la concentration initiale 2N et la concentration en dioxolanne formée. En mesurant la pureté optique de la cétone recueillie, on atteint la différence $[C_D] - [C_L] = \frac{\alpha_e}{\alpha} [C_i] + [C_L]$ d'après l'équation 5

On en déduit, connaissant la somme et la différence, la concentration en chacun des énantiomères et par conséquent $\frac{K_1}{K_2}$.

La différence d'énergie libre $\Delta\Delta G_o$ mesurée en calories est donnée par la formule $\Delta\Delta G_o = -RT \log \frac{K_1}{K_2}$.

TABLEAU II : EXEMPLE DE CALCUL AVEC LA METHYL-3 CYCLOHEXANONE

	0,12 mole de cétone	0,15 mole de cétone
$r \times 100$	97,65	97,52
Concentration en diol : n	0,100	0,100
Concentration initiale en énantiomères : N	0,060	0,075
Pouvoir rotatoire de la cétone récupérée $\alpha_e = \frac{20}{D}$	- 0,178	- 0,110
$[C_D] + [C_L]$ à l'équilibre	0,02235	0,05248
$[C_D] - [C_L]$ à l'équilibre	0,00031	0,00045
$[C_D]$	0,01133	0,02646
$[C_L]$	0,01102	0,02601
$N - [C_D]$	0,04867	0,04853
$N - [C_L]$	0,04898	0,04896
K_1/K_2	1,03 ₄	1,02 ₆
$\Delta\Delta G_o$ calories	24	20

TABLEAU III : CALCUL DES DIFFERENCES DES ENERGIES LIBRES DES CETONES RACEMIQUES

C E T O N E S	Configuration des cétones recueillies	$\frac{K_1}{K_2}$	$\Delta\Delta G_o$ en calories
METHYL-2 CYCLOHEXANONE	R (-) (84)	1,14	92
METHYL-3 CYCLOHEXANONE	^S R (-) (85)	1,03	22
TRIMETHYL-3,3,5 CYCLOHEXANONE		1,03	21
NORCAMPBRE	R (-) (86)	1,26	162
METHYL-5 HEPTANONE-3	S (+) (87)	1,02	14
METHYL-3 PENTANONE-2	R (-) (88)	1,25	157

Les résultats obtenus avec un excès initial de cétones racémiques de 0,02 et 0,05 mole sont respectivement de 20 et 24 calories. Le tableau III, réunit les valeurs du rapport $\frac{K_1}{K_2}$ des 6 cétones étudiées, et celles des différences d'énergies libres qui en découlent.

Pour trois cétones (Méthyl-3 ; triméthyl-3,3,5 cyclohexanones et méthyl-5 heptanone-3), la valeur de ΔG_0 est particulièrement faible. Dans le cas le plus favorable (norcamphre) elle n'excède pas 162 calories .

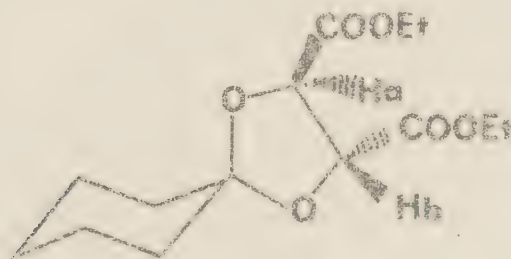
2° - ETUDE R.M.N.

a - Présentation des spectres

Les spectres R.M.N. des dioxolannes-1,3 montrent de façon nette, dans la plus part des cas, l'existence de deux diastéréoisomères. Notre espoir en prenant ces spectres était de nous donner la possibilité d'attribuer les configurations à ces deux diastéréoisomères.

Cependant notre étude a porté sur les dicarbéthoxy-4,5 dioxolannes-1,3 ; leurs sels de sodium ne sont malheureusement pas solubles dans les solvants utilisés en R.M.N.

Dans tous les cas, nous nous sommes intéressés aux protons en position 4 et 5 sur le cycle dioxolannique : Ha et Hb



Nous avons mesuré, lorsque nous nous trouvons dans le cas d'un système AB, les constantes de couplage J_{AB} et les déplacements chimiques δ_{AB} .

Rappelons que dans cette éventualité :

$$J_{AB} = (1 - 2) = (3 - 4)$$

$$\text{et } \delta_{AB} = (1 - 3) = (2 - 4) = (\delta_A - \delta_B)^2 + J_{AB}^2$$

étant entendu que 1, 2, 3, 4 symbolisent les fréquences attribuées aux différents pics du système AB.

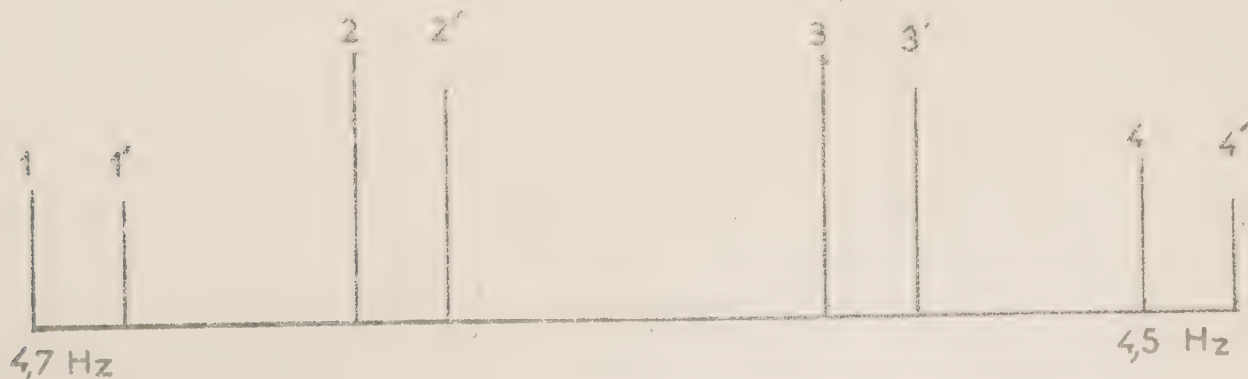
a.1. Cyclohexanone (Tableau IV)

Ce produit est étudié comme référence pour les dioxolannes dérivés de cyclohexanones racémiques substituées.

Il n'existe évidemment pas de dioxolannes diastéréoisomères et sur le spectre les protons H_a et H_b apparaissent sous la forme d'un pic fin unique à 275 Hz.

a.2. Méthyl-2 cyclohexanone (Tableau IV)

Nous avons représenté ci-dessous la partie du spectre correspondante aux protons H_a et H_b . On peut le schématiser de la manière suivante



Ce spectre est la superposition de deux systèmes AB notés 1, 2, 3, 4 et 1', 2', 3', 4'.

On constate pour ces deux systèmes AB que l'on a :

$$J_{AB} = (1 - 2) = (3 - 4) = (1' - 2') = (3' - 4')$$

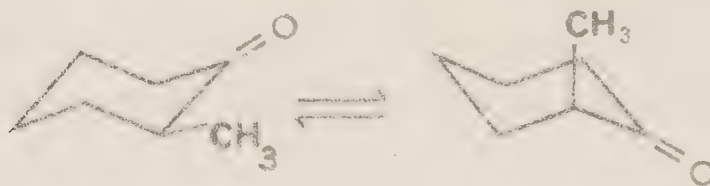
$$J_{AB} = 6,2 \text{ Hz}$$

de même $\delta_{AB} = (\delta A - \delta B)^2 + J_{AB}^2 = 12,1 \text{ Hz}$

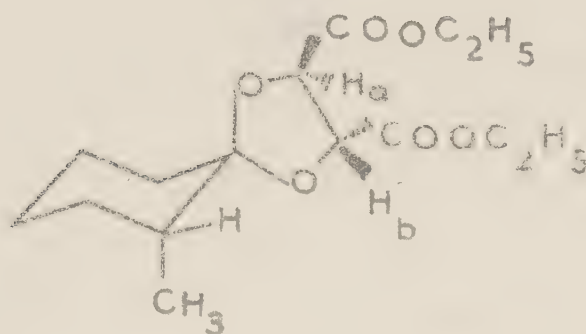
La présence du méthyle en position 2 crée donc une perturbation, sensible au niveau des hydrogènes H_a et H_b , qui les rend distincts.

Ce résultat ne peut se comprendre si l'on considère seulement les deux diastéréoisomères dans lesquels le groupe méthyle se trouve en position équatoriale ; car il perturbe alors de la même façon les hydrogènes H_a et H_b .

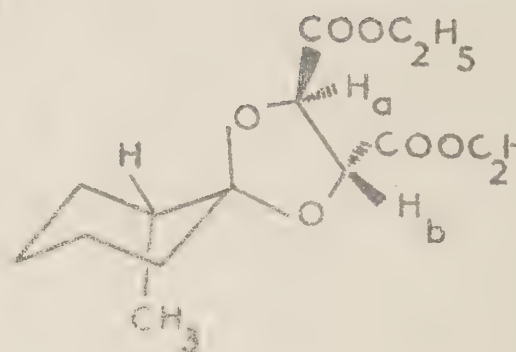
En réalité il existe un équilibre conformationnel qui oblige à tenir compte de la position axiale du méthyle.



Dans ce cas, la comparaison des diastéréoisomères montre une différence notable.

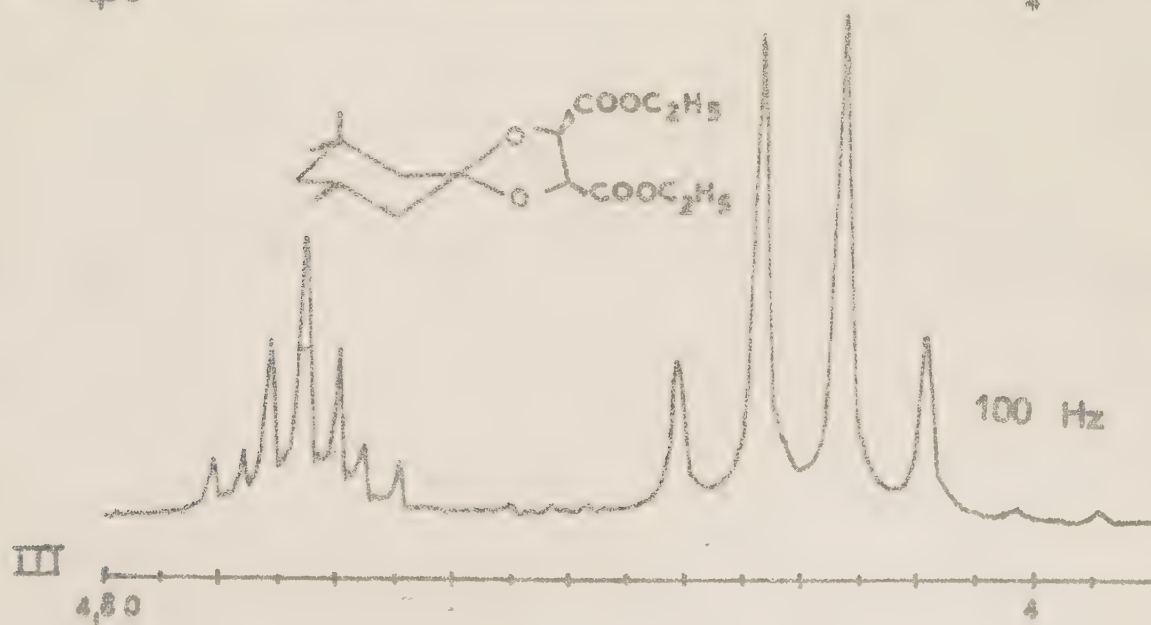
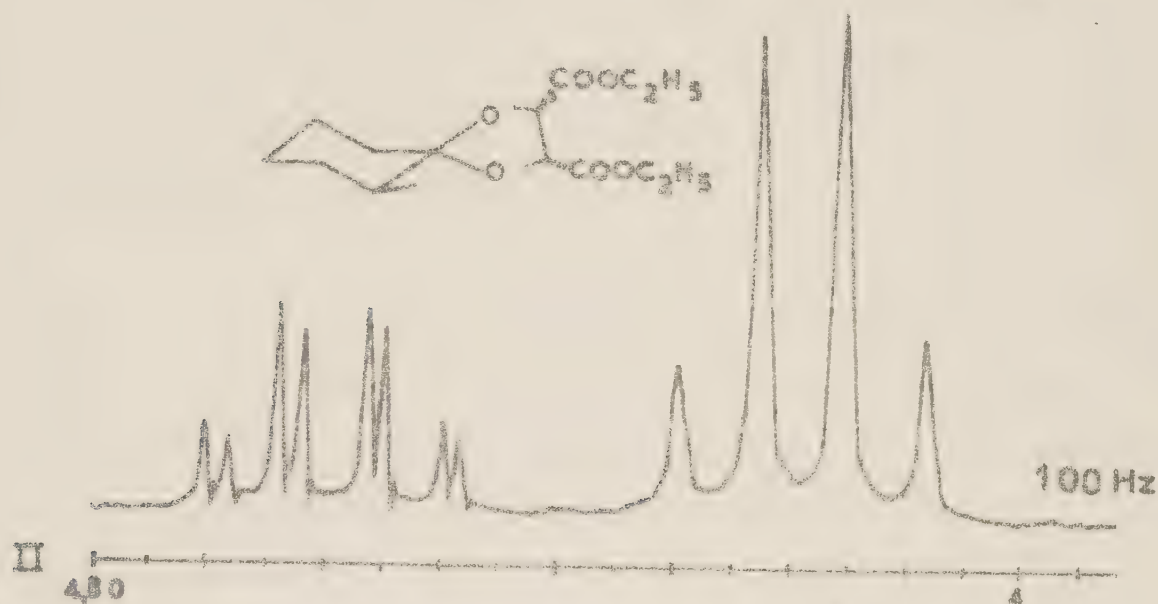
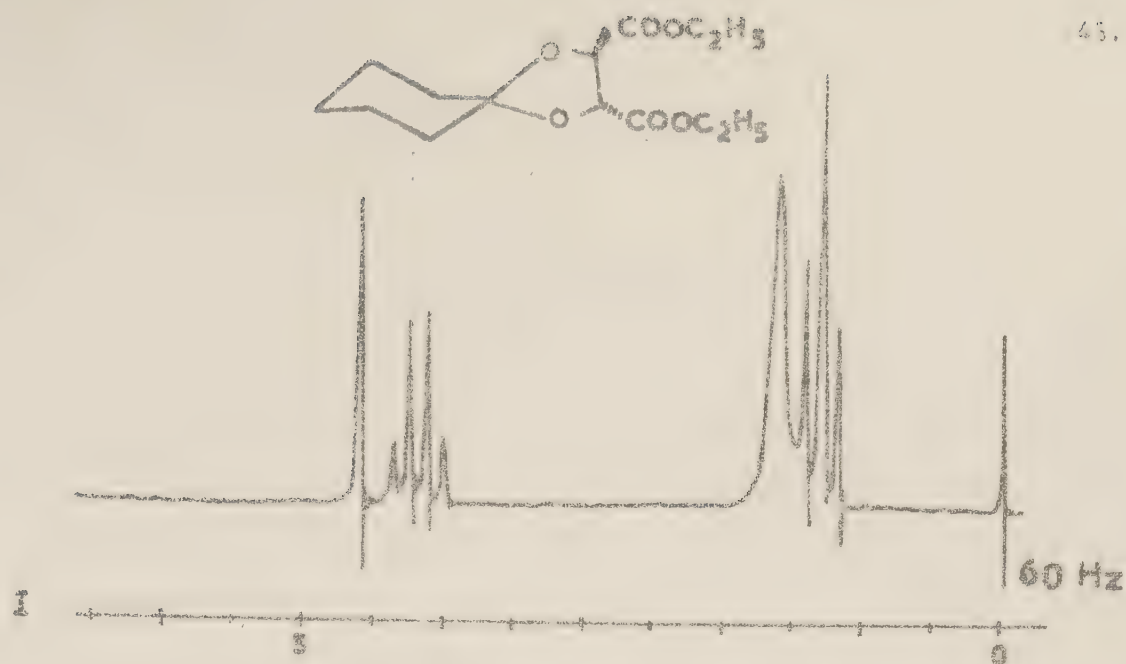


Dioxolanne de la (R) Méthyl-2-cyclohexanone.



Dioxolanne de la (S) Méthyl-2-cyclohexanone.

Elle provient de ce que, dans le produit de configuration R le méthyle en position 2 se trouve en regard de l'hydrogène H_b alors que ce n'est plus le cas dans le produit de configuration S. Notre résultat R.M.N. traduit cette différence. Mais il ne permet pas, isolément préciser la configuration de l'un ou l'autre des diastéréoisomères (cf. discussion),



TAB. IV. SPECTRES R.M.N. DES DICARBETHOXY-4,5 DIOXOLANES 1,3 DE LA CYCLOHEXANONE (I), METHYL-2 CYCLOHEXANONE (II), DE LA TRIMETHYL-3,3,3 CYCLOHEXANONE (III).

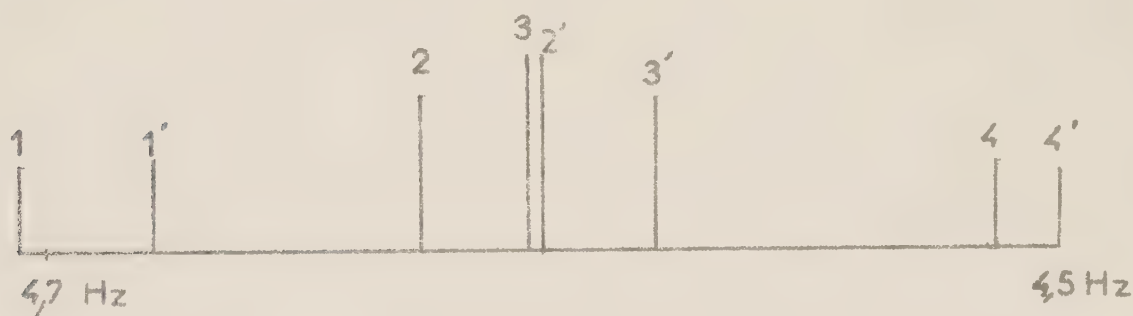
a.3. Méthyl-3 cyclohexanone

Ce spectre n'a pas été reproduit. Il présente un pic unique pour les protons H_a et H_b à 275 Hz comme pour la cyclohexanone. Les deux diastéréoisomères ne peuvent être distingués par R.M.N.; c'est-à-dire que la perturbation introduite par le méthyle en position 3 est soit identique dans les deux cas, soit nulle.

Le fait que ce pic apparaisse au même champ que pour la cyclohexanone, est en accord avec cette seconde hypothèse ; a contrario si les protons H_a et H_b étaient différents on observerait un système AB ; alors que l'on a un système A_2 .

a.4. Triméthyl-3,3,5 cyclohexanone (Tableau IV)

On retrouve ici encore deux systèmes AB superposés dans la partie du spectre correspondant aux protons H_a et H_b . Comme précédemment nous les noterons 1, 2, 3, 4 et 1', 2', 3', 4'.



$$J_{AB} = (1 - 2) = (3 - 4) = (1 - 2') = (3' - 4')$$

$$J_{AB} = 6,1 \text{ Hz}$$

$$\delta_{AB} = (\delta A - \delta B)^2 + J_{AB}^2 = 6,2 \text{ Hz}$$

On constate pour ces systèmes AB que les constantes de couplage et les glissements chimiques des protons sont absolument identiques à ceux observés dans le cas de la méthyl-2 cyclohexanone. La dissymétrie serait donc, dans ce cas aussi, causée principalement par le méthyle en position axiale qui intervient beaucoup plus dans un cas que dans l'autre.

a.5. Norcamphre

La complexité du spectre du dioxolanne dérivé du norcamphre ne nous a pas permis de le résoudre avec certitude que ce soit à 60 megahertz ou 100 megahertz. Il semble cependant que nous ayons là aussi deux spectres AB comme dans les cas précédents avec une constante de couplage égale à 4,6 Hz.

a.6. Méthyl-5 heptanone-3 (Tableau V)

Dans le cas du dicarbéthoxy-4,5-dioxolanne-1,3 dérivé de la méthyl-5 heptanone-3, le spectre R.M.N. nous donne deux systèmes A_2 avec $J > \delta$. Il y a ici encore non équivalence entre les 2 hydrogènes H_a et H_b . Le déséquilibre existe toujours, mais le groupement méthyle en β du carbone portant le cycle dioxolannique, est trop éloigné et ne pourra donner, comme dans les exemples précédents, deux spectres AB.

a.7. Méthyl-3 pentanone-2 (Tableau V)

Le spectre R.M.N. est de nouveau la combinaison de deux spectres AB.

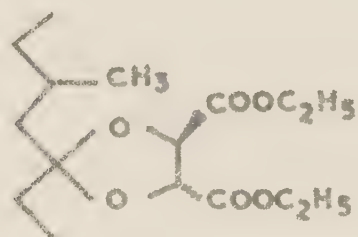
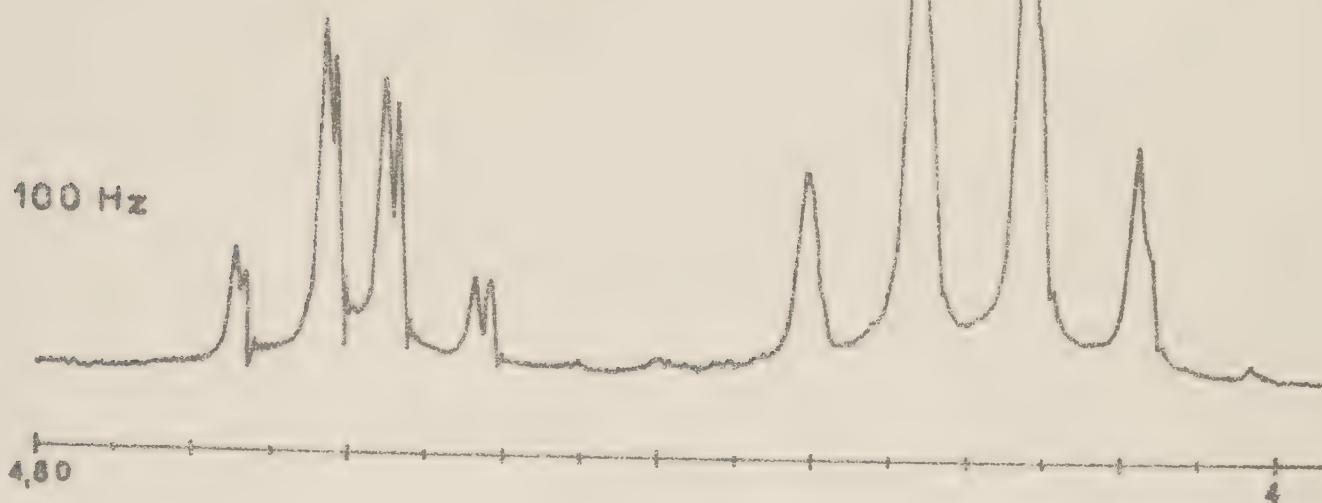
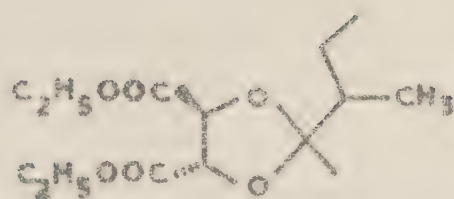


TABLEAU V. SPECTRES RMN DES DICARBETHOXY-4,5 DIOXOLANNES (I) DE LA METHYL-3 PENTANONE-2 (I) DE LA METHYL-5 HEPTANONE (II).

Pour le spectre AB noté 1, 2, 3, 4

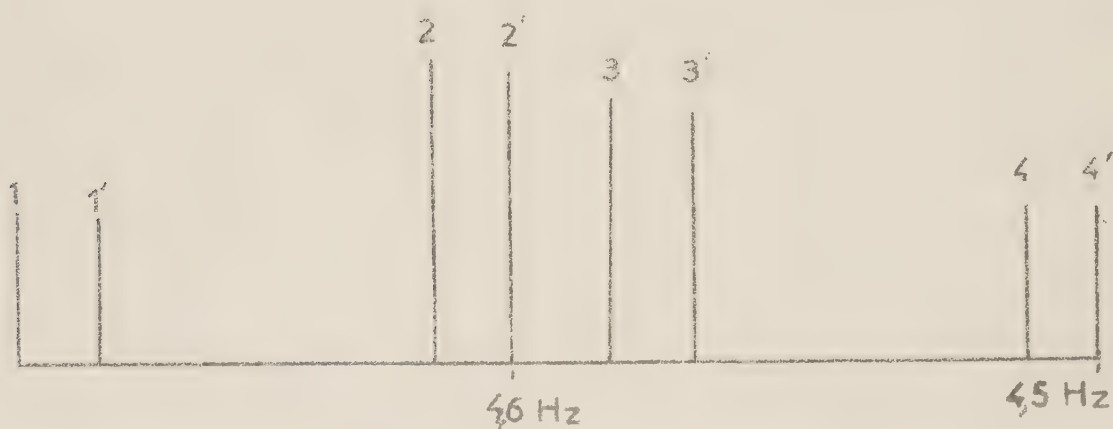
$$J_{AB} = (1 - 2) = (3 - 4) = 5,7 \text{ Hz}$$

$$\delta_{AB} = (1 - 3) = (2 - 4) = 9,6 \text{ Hz}$$

Pour le spectre AB noté 1', 2', 3', 4'

$$J_{AB} = (1 - 2) = (3 - 4) = 5,8 \text{ Hz}$$

$$\delta_{AB} = (1 - 3) = (2 - 4) = 9,7 \text{ Hz}$$



Dans ce cas la proximité du méthyle en α du carbone portant le groupe dioxolannique, introduit une dissymétrie plus importante que dans le cas précédent. La perturbation qui en résulte au niveau des deux protons H_a et H_b se traduit par l'apparition de deux systèmes AB nettement distincts.

Nous avons réuni dans le Tableau VI les résultats obtenus :

TABLEAU VI : Récapitulatif des spectres R.M.N.

Dicarbéthoxy-4,5 dioxolanne-1,3 dérivés de	Système R.M.N.	J_{AB}	δ_{AB}
Méthyl-2 cyclohexanone	AB	6,2	12,1
Méthyl-3 cyclohexanone	Pic fin unique à 275 Hz:		
Triméthyl-3,3,5 cyclohexanone	AB	6,1	6,2
Norcamphre		4,6	
Méthyl-5 heptanone-3	A_2		
Méthyl-3 pentanone-2	AB	5,7	9,2

b - Discussion

On pouvait théoriquement espérer pouvoir déterminer par la résonance magnétique nucléaire les deux dioxolannes diastéréoisomères et leur attribuer une configuration.

Pour cela, il fallait essayer, au vu des modèles moléculaires, de prévoir. quelle serait la configuration de celui qui apparaîtrait au champ le plus fort ou le plus faible. Cet espoir a été déçu.

Dans deux cas sur six, les deux diastéréoisomères n'étaient pas séparés. Dans les autres cas, les différences observées sont nettes mais insuffisantes pour permettre d'être affirmatif dans les attributions des configurations, d'autant plus que les modèles moléculaires eux-mêmes laissent apparaître des différences minimales dans certains cas.

La séparation des diastéréoisomères, lorsqu'elle existe, est trop faible pour que l'on puisse chiffrer la composition de leur mélange. Dans le dédoublement partiel que nous présentons, lorsque l'équilibre est atteint, la connaissance du rapport quantitatif des deux dioxolannes diastéréoisomères donnerait par différence la pureté énantiomérique de la cétone active recueillie, donc une indication sur la configuration absolue du produit. Dans l'état actuel des choses, l'intérêt des mesures quantitatives est limité par l'imprécision de la méthode R.M.N.

Il faut, malgré tout, noter qu'une séparation a lieu dans quatre cas sur six sans intervention d'un solvant chiral ou d'une quelconque complexation. Des essais sont en cours pour tenter de l'accentuer par complexation et d'obtenir ainsi des résultats positifs.

3° - CALCUL DU POUVOIR ROTATOIRE ABSOLU D'UNE CETONE

L'activité de la cétone obtenue dans le dédoublement partiel est liée - nous l'avons vu dans le paragraphe II, 1 - au rapport d

constantes d'équilibre $\frac{K_1}{K_2}$ de formation des dioxolannes diastéréoisomères.

Une relation simple relie chacune de ces constantes à la pureté optique $\frac{[\alpha]}{\alpha}$ de la cétone, aux concentrations initiales en cétone racémique et diol actif ainsi qu'au rendement de la réaction de formation de dioxolannes.

$$K_1 = \frac{N + a.r.n - r.n}{(N - a.r.n)(n - a.r.n)}$$

$$K_2 = \frac{N - a.r.n}{a.r.n.(n - a.r.n)}$$

$$\frac{K_1}{K_2} = \frac{(N + a.r.n - r.n)}{(N - a.r.n)} \cdot \frac{a}{(1 - a)}$$

Dès lors mesurant le pouvoir rotatoire expérimental de la cétone recueillie et le rendement de la réaction de formation du dioxolanne, la valeur de $\frac{K_1}{K_2}$ peut être atteinte en utilisant le pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]$ de la cétone lorsqu'il est connu dans la littérature.

INVERSEMENT : une série de deux expériences doit permettre de calculer ce pouvoir rotatoire spécifique lorsqu'il est inconnu. En effet, le rapport des constantes d'équilibre $\frac{K_1}{K_2}$ est identique quelque soit le nombre de moles de cétones racémiques employé.

Si nous désignons par :

- N, n, r les concentrations initiales en cétone et en diol,
et le rendement dans une première réaction qui conduit à une cétone
dont le pouvoir rotatoire expérimental est α_1

- N', n, r' les concentrations initiales en cétone et en
diol et le rendement dans une deuxième expérience qui conduit à une
cétone dont le pouvoir rotatoire expérimental est α_2 , l'invariance
de $\frac{K_1}{K_2}$ conduit à écrire :

$$\frac{K_1}{K_2} = \frac{\left[\frac{\alpha_1}{2\alpha} \left(\frac{2N - nr}{nr} \right) + \frac{1}{2} \right] \left[N + \frac{\alpha_1}{2\alpha} (2N - nr) - \frac{1}{2} nr \right]}{\left[\frac{\alpha_1}{2} \left(\frac{2N - nr}{nr} \right) + \frac{1}{2} \right] \left[N - \frac{\alpha_1}{2\alpha} (1N - nr) - \frac{1}{2} nr \right]} =$$

$$\frac{\left[\frac{\alpha_2}{2\alpha} \left(\frac{2N' - nr'}{nr'} \right) + \frac{1}{2} \right] \left[N' + \frac{\alpha_2}{2\alpha} (2N' - nr') - \frac{1}{2} nr' \right]}{\left[-\frac{\alpha_2}{2\alpha} \left(\frac{2N' - nr'}{nr'} \right) + \frac{1}{2} \right] \left[N' + \frac{\alpha_2}{2\alpha} (2N' - nr') - \frac{1}{2} nr' \right]}$$

De cette égalité nous tirons la valeur $[\alpha]$ du pouvoir rota-
toire absolu :

$$[\alpha] = \frac{\alpha_1 \cdot 2 (2N - nr) N' \alpha_1 + (2N' - nr') N \alpha_2}{n N' r \alpha_2 - n N r' \alpha_1}$$

Théoriquement nous avons là une méthode de détermination du pouvoir rotatoire. Malheureusement la précision sur les mesures devrait être de l'ordre du millième pour que l'on puisse appliquer la formule précédente. Il faut en effet, que le dénominateur, qui est une petite différence entre deux grands nombres, conserve un signe convenable : la moindre erreur commise sur le rendement ou sur la mesure du pouvoir rotatoire dans l'une ou l'autre expérience entraînera l'obtention d'un résultat totalement erroné. Or, dans nos mesures, nous n'avons jamais pu avoir plus de 10 % de précision.

En conclusion, la formation de dioxolannes à partir d'un excès de cétones racémiques nous conduit finalement à l'obtention de cétones optiquement actives. Cette méthode présente l'intérêt de la rapidité et de la facilité de sa mise en oeuvre. Il suffit d'une réaction très classique de la chimie pour atteindre le résultat. Les puretés optiques obtenues en une seule opération ne sont pas très élevées mais peuvent être suffisantes pour certaines expériences.

La séparation insuffisante ou inexistante des deux dioxolannes diastéréoisomères observée par R.M.N. nous a amenés à renoncer à deux objectifs :

- l'attribution des configurations absolues
- le dosage du mélange de dioxolannes diastéréoisomères à l'équilibre et par différence la détermination de la pureté énantiomérique de la cétone recueillie.

De plus, la formulation mathématiquement correcte d'une nouvelle méthode de détermination du pouvoir rotatoire spécifique à partir des constantes d'équilibre de formation des dioxolannes se heurte à l'impossibilité expérimentale d'une précision de l'ordre du millième entre deux nombres également grands. Par conséquent, nous avons dû abandonner cette méthode de calcul. Au même moment, la résolution cinétique des dioxolannes-1,3 nous apportait des résultats intéressants.

- C H A P I T R E I I I -

RESOLUTION CINETIQUE DE CETONES PAR HYDROLYSE
DE LEURS DIOXOLANNES-1,3. DETERMINATION DE LEUR
POUVOIR ROTATOIRE SPECIFIQUE

RESOLUTION CINETIQUE DE CETONES PAR HYDROLYSE DE LEURS
DIOXOLANNES-1,3. DETERMINATION DE LEUR POUVOIR ROTATOIRE
SPECIFIQUE

Nous avons vu dans le chapitre précédent ce que la synthèse des dioxolannes-1,3 (étude thermodynamique) apportait au but que nous nous sommes fixé. Nous allons étudier maintenant l'hydrolyse des dioxolannes-1,3 chiraux dérivés de cétones racémiques et d'un diol chiral (diester éthylique de l'acide (R,R) (+) tartrique ou cet acide lui-même), réaction inverse de la précédente, qui conduit à des résultats particulièrement intéressants.

La méthode décrite est fondamentalement une étude cinétique, dont une exploitation simple autorise l'obtention de cétones actives en quantité raisonnable et permet de déterminer leur pouvoir rotatoire spécifique.

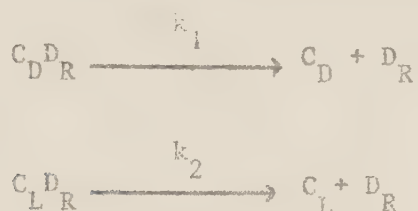
Le premier paragraphe porte sur l'étude cinétique ; le second sur son exploitation.

A - VITESSES D'HYDROLYSE DE DIOXOLANNES DIASTEREOMERES

1° - Etude théorique

Comme pour la synthèse, il faut justifier le choix *a priori* de la réaction d'hydrolyse.

Le schéma réactionnel est le suivant :



Les réactivités différentes des deux diastéréoisomères se traduisent par des valeurs différentes pour leurs constantes de vitesse d'hydrolyse k_1 et k_2 . L'efficacité dans la résolution cinétique est d'autant meilleure que la différence entre k_1 et k_2 est grande, c'est-à-dire que le rapport k_1/k_2 est lui-même important.

Pour cela, deux différences d'énergie libre interviennent (cf. figure 11 bis).

Dans l'état initial :

Les deux dioxolannes diastéréoisomères présentent une différence d'énergie libre $\Delta\Delta G_0$. Nous en avons obtenu une valeur dans le chapitre précédent à partir de k_1 et k_2 . Si l'on n'a pas dans l'hydrolyse une valeur identique, l'ordre de grandeur reste probablement le même ; $\Delta\Delta G_0$ est affecté par la nature du solvant et la température, qui sont autres pour l'hydrolyse (eau-éthanol ou eau, 40° ou

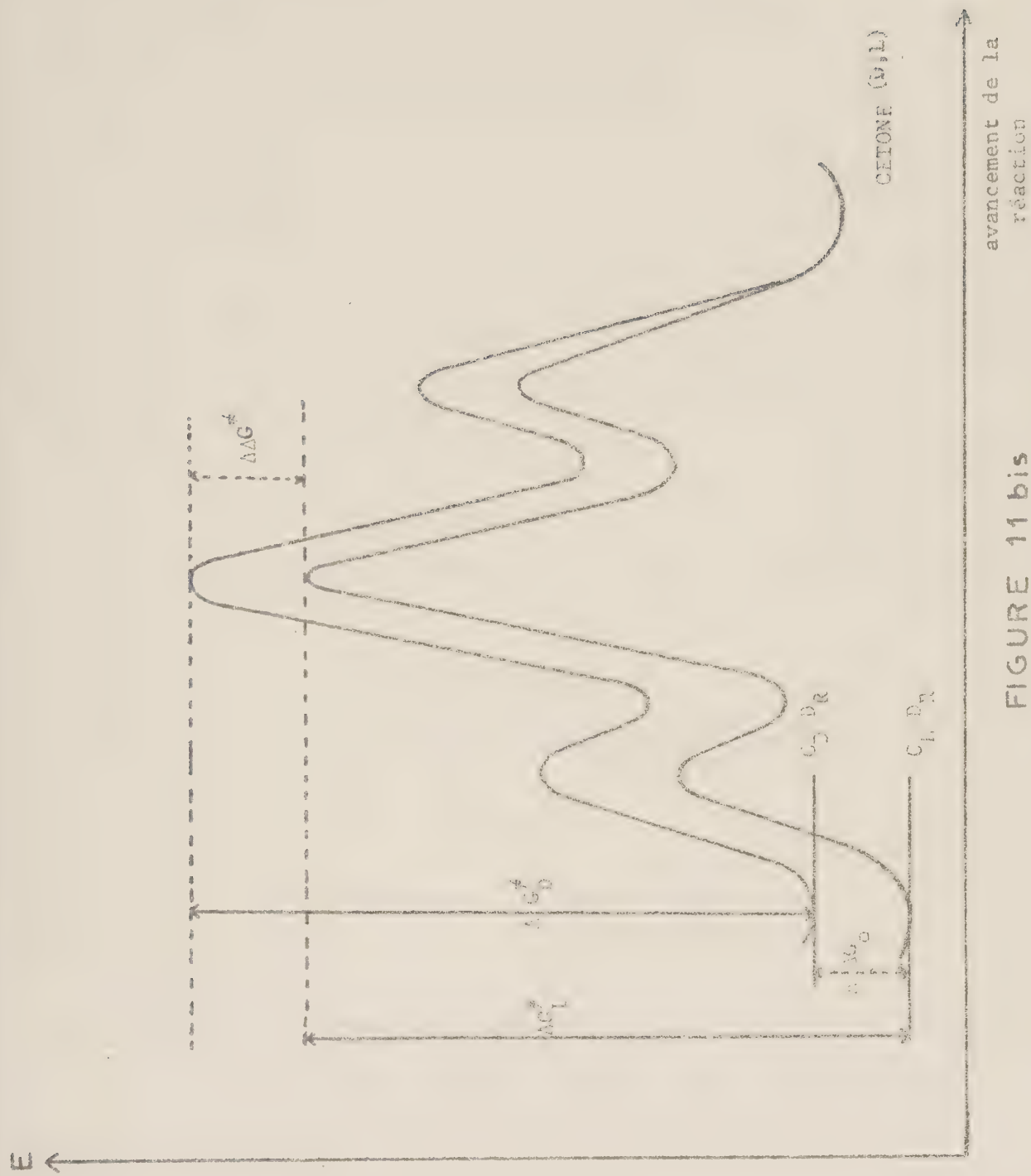


FIGURE 11 bis

30°) que pour la synthèse (benzène à reflux. = 100°).

Dans l'état de transition :

Les deux complexes activés ont des énergies libres différentes, différence notée : $\Delta\Delta G^\ddagger$.

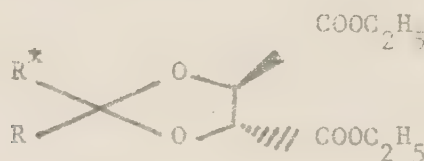
De la sorte, la différence de réactivité des deux diastéréoisomères qui se traduit par deux constantes de vitesse k_1 et k_2 , est due à la différence d'énergie libre d'activation :

$$\Delta\Delta G_{DL}^* = \Delta\Delta G^\ddagger - \Delta\Delta G_0$$

Seule l'expérience peut montrer si $\Delta\Delta G_{DL}^*$ est suffisant pour être utilisable dans une résolution cinétique.

2° - ETUDE CINETIQUE

a) - Dicarbéthoxy-4,5 dioxolannes-1,3



Les dicarbéthoxy-4,5 dioxolannes-1,3 sont préparés sans difficultés particulières à partir des cétones racémiques et d'un fort excès de diester éthylique de l'acide (R,R) (+) tartrique (cf. le chapitre précédent et la partie expérimentale), afin que la réaction soit totale.

Le rendement en produit pur distillé a généralement été supérieur à 80 %.

La spectrographie U.V. est particulièrement adaptée pour suivre l'apparition de la bande cétonique en fixant la longueur d'onde sur la valeur correspondant à la transition $n \rightarrow \pi^*$, soit 280 μ .

Le solvant utilisé est un mélange eau-éthanol (40-60 % en volume), qui assure la solubilisation des dioxolannes, tout en maintenant une proportion d'eau suffisante, permettant à la fois d'introduire dans le milieu la quantité nécessaire d'acide et d'assurer une vitesse d'hydrolyse qui ne soit pas trop faible.

L'acide chlorhydrique (2,4 N) est utilisé comme catalyseur, la température du milieu étant maintenue à 40°C.

La courbe expérimentale est la somme de deux exponentielles. Chacune d'entre elles est liée à l'apparition des cétones C_D ou C_L au cours de l'hydrolyse.

Si $2a_0$ est la concentration initiale en dioxolanne, l'équation de la courbe expérimentale est :

$$(C_D + C_L) = a_0 (2 - e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}) \quad (1)$$

$$\text{alors que } C_D = a_0 (1 - e^{-k_1 t}) \quad (2)$$

$$C_L = a_0 (1 - e^{-k_2 t}) \quad (3)$$

puisque au temps $t = 0$, $(C_{D,0} + C_{L,0}) = (C_{D,0}) = (C_{L,0}) = a_0$.

Portant $\text{Log } \frac{d\infty - d_t}{d\infty - d_0}$ en fonction du temps, on vérifie

ce que laissent prévoir les équations 1 à 3. On n'obtient pas, en effet, une droite mais deux droites dont les pentes sont des valeurs approchées de k_1 et k_2 . Il ne s'agit bien entendu que d'une approximation, car seuls les tout premiers points sont liés à l'apparition du diastéréoisomère le plus "rapide" et les tout derniers à celle du plus "lent". Entre ces extrêmes, chaque point comportera une contribution de chacun des deux diastéréoisomères.

Cette approximation est intéressante.

Elle permet d'abord de justifier le choix que nous avons fait a priori de la réaction d'hydrolyse acide des dioxolannes ; la "cassure" observée dans le graphe $\text{Log } \frac{d^\infty - d_0}{d^\infty - d_t} = f(t)$ le prouve (figure 12).

Mais l'efficacité de la réaction dans l'optique d'une résolution cinétique dépend des valeurs du rapport k_1/k_2 , qu'il faut connaître avec plus de précision.

On les obtient en introduisant dans un programme adapté de calcul numérique (programme DUPONT de NEMOURS, Cf. Partie Expérimentale) les valeurs approchées de k_1 et k_2 , déterminées graphiquement. L'ordinateur "retrouve" alors les deux exponentielles des équations 2 et 3 en "triant" ce qui revient à l'une et à l'autre dans la courbe expérimentale d'équation 1. Les valeurs de k_1 et k_2 ainsi obtenues le sont avec précision et sont parfaitement reproductibles.

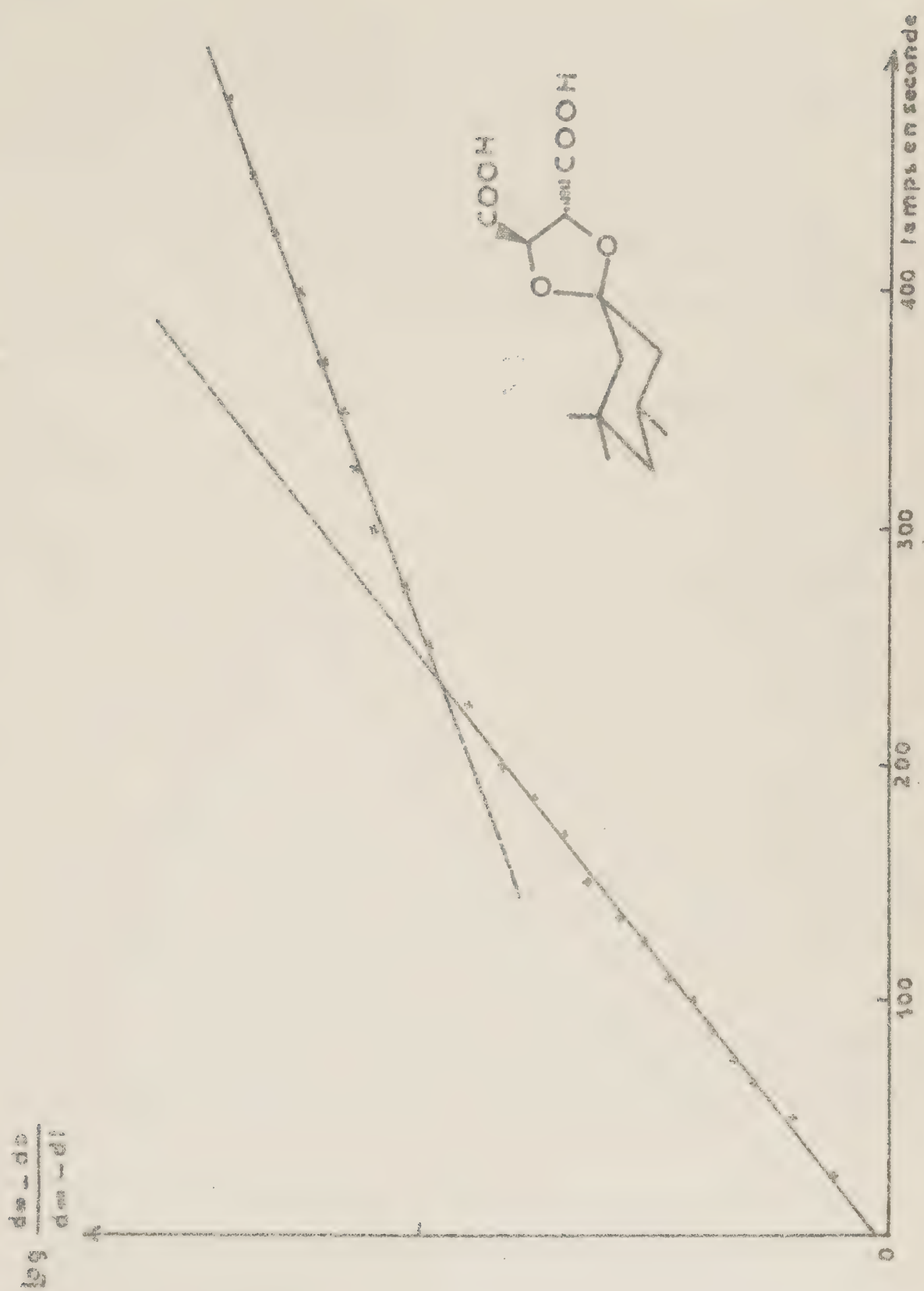
Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau VII :

TABEAU VII : VITESSE D'HYDROLYSE DES DICARBETHOXY-4,5-DIOXOLANNES-1,3

[HCl] = 2,4 N - T = 40°C - solvant : eau-éthanol
40/60 en volume

DICARBETHOXY-4,5 DIOXOLANNES-1,3 DERIVES DE	$10^3 \cdot k_1 \text{ sec}^{-1}$	$10^3 \cdot k_2 \text{ sec}^{-1}$	k_1/k_2	$\Delta\Delta G_{D,L}$ en calories:
METHYL-2 CYCLOHEXANO- NE	0,0214	0,0188	1,14	82
METHYL-3 CYCLOHEXANO- NE	0,0271	0,0234	1,16	93
TRIMETHYL- 3,3,5 CYCLO- HEXANONE	1,0233	0,0373	3,37	160
NORCAMPBRE	0,0669	0,0499	1,34	183
METHYL-5 HEPTANONE-3	0,0801	0,0507	1,57	282
METHYL-3 PENTANONE-2	0,0580	0,0496	1,16	82

FIGURE 12



Dans tous les cas, existe une différence de réactivité entre les deux diastéréoisomères $C_{D_R}D$ et $C_{L_R}D$ puisque les constantes k_1 et k_2 de vitesse d'apparition de la cétone dextrogyre - C_D - et de la cétone lévogyre - C_L - sont différentes.

Cette différence est notable puisque le rapport k_1/k_2 varie de 1,14 dans le cas le plus défavorable à 3,38 dans le cas le plus favorable.

Toutefois, avant d'exploiter cette réaction, nous en avons considéré les inconvénients d'ordre cinétique :

- Les dicarbéthoxy dioxolannes ne sont pas très solubles dans l'eau. Si, à des fins de meilleure solubilisation, on augmente la teneur du solvant en éthanol, on diminue d'autant la proportion d'eau et la quantité d'acide que l'on peut introduire ; ce qui est un facteur doublement défavorable à la vitesse d'hydrolyse.

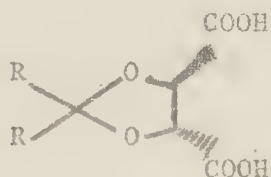
- Dans ces conditions la réaction reste lente avec un temps de demi-vie qui varie selon les cas d'une heure et demie à sept heures. Il existe donc un risque de voir se développer des réactions "parasites"* qui perturberaient les mesures sans que l'on puisse connaître l'influence de leur intervention.

De plus cette lenteur est un inconvénient non négligeable dans la mise au point d'une méthode pratique de résolution cinétique.

*hydrolyse de la fonction ester par exemple.

Pour tourner cette double difficulté de la mauvaise solubilisation des produits et de la lenteur de la réaction, nous avons étudié les dicarboxy-4,5 dioxolannes-1,3.

b - Dicarboxy-4,5 dioxolannes-1,3



Sur la base des effets inductifs, il est prévisible que les dicarboxy-4,5 dioxolannes-1,3 (Cf. chapitre IV, 1) ont une vitesse d'hydrolyse supérieure au dicarbéthoxy-4,5 dioxolannes-1,3 correspondants. C'est pourquoi, après une première vérification sur les dioxolannes dérivés de l'acétone, nous reprenions toutes nos cinétiques avec les sels de sodium* des dicarboxy-4,5 dioxolannes-1,3, préparés suivant la méthode de Bruice et Piskiewicz ⁽⁸⁹⁾ il était d'autre part vérifié (Chapitre IV) qu'aucune réaction parasite, telle qu'une catalyse intramoléculaire par les groupes carboxyles en position 4 et 5 ne venaient perturber les constantes de vitesse d'hydrolyse de ces dioxolannes.

Le problème de la solubilisation est aussi résolu car les sels de sodium des dioxolannes-1,3, sont très solubles dans l'eau.

*Le sel de Na est transformé en diacide lorsqu'il est dissout dans le milieu réactionnel.

Le problème de la lenteur de la réaction ne se posait plus puisque la réaction d'hydrolyse des dicarboxy-dioxolannes, est énergétiquement plus favorisée que celle des dicarbéthoxy dioxolannes et que l'utilisation de l'eau comme solvant, à l'exclusion de tout mélange avec un solvant organique, est un facteur d'accélération considérable de la réaction.

Le tableau VIII présente les différentes constantes de vitesse obtenues dans l'eau à 30°C en présence d'acide chlorhydrique 4,125 N.

Les équations 1 à 3 restent valables, et le principe du calcul de k_1 et k_2 reste le même : les valeurs de k_1 et k_2 approchées graphiquement sont introduites dans un programme de calcul numérique qui les détermine avec précision.

Il est tout à fait remarquable que les rapports k_1/k_2 soient très voisins lorsqu'ils sont obtenus avec les dicarbéthoxy ou les dicarboxy dioxolannes. Ceci prouve que les réactions parasites, si elles existaient dans l'hydrolyse de ceux-là, ne se manifestent pas de façon significative.

On vérifie par contre l'accélération notable de la vitesse d'hydrolyse lorsque les dicarbéthoxy sont remplacés par les dicarboxy-dioxolannes. Les temps de demi-vie de la réaction observés avec ceux-ci varient de 2 à 12 minutes (à comparer aux 90 minutes à 7 heures observés avec les diesters éthyliques).

TABLEAU VIII : VITESSE D'HYDROLYSE DES DICARBOXY-4,5 DIOXOLANNES-1,3

[HCl] = 4,125 N T = 30°C - Solvant : eau

DICARBOXY-4,5 DIOXOLANNES- 1,3 DERIVES DE	$10^3 k_1 \text{ sec}^{-1}$	$10^3 k_2 \text{ sec}^{-1}$	k_1/k_2	$\Delta\Delta G_{OD,L}$ en calories
METHYL-2 CYCLOHEXANO- NE	1,116	0,982	1,14	79
METHYL-3 CYCLOHEXANO- NE	1,116	0,944	1,16	90
TRIMETHYL-3, 3,5 CYCLO- HEXANONE	5,925	1,752	3,38	737
NORCAMPHRE	3,896	2,928	1,33	171
METHYL-5 HEPTANONE-3	5,026	1,540	3,26	249
METHYL-3 PENTANONE-2	2,178	1,871	1,16	90

Les exponentielles représentatives de l'apparition des deux énantiomères de la cétone (C_L et C_D) peuvent être retracées à partir des valeurs k_1 et k_2 obtenues par calcul numérique.

L'exemple du norcamphre, donné dans la figure 13, est plus parlante encore que la "cassure" graphiquement observée (voir ci-dessus) pour justifier notre choix de la réaction d'hydrolyse acide des dioxolannes et faire ressortir une différence de réactivité des deux énantiomères C_L et C_D .

La différence de concentration $\Delta C = C_L - C_D$ varie avec le temps, passe par un maximum, et s'annule en fin de réaction puisque la cétone racémique est alors reconstituée. Le maximum de la fonction $\Delta C = a_0 (e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t})$ se calcule facilement. On définit ainsi le temps t_m pour lequel la différence ΔC est à son maximum ΔC_m

$$t_m = \frac{\log \frac{k_1}{k_2}}{k_1 - k_2}$$

c - Etude particulière de la méthyl-3 cyclohexanone

Les dioxolannes étudiés précédemment, et en particulier celui de la méthyl-3 cyclohexanone, dérivent de cétones racémiques et de l'acide (R,R) (+) tartrique ; ils sont du type

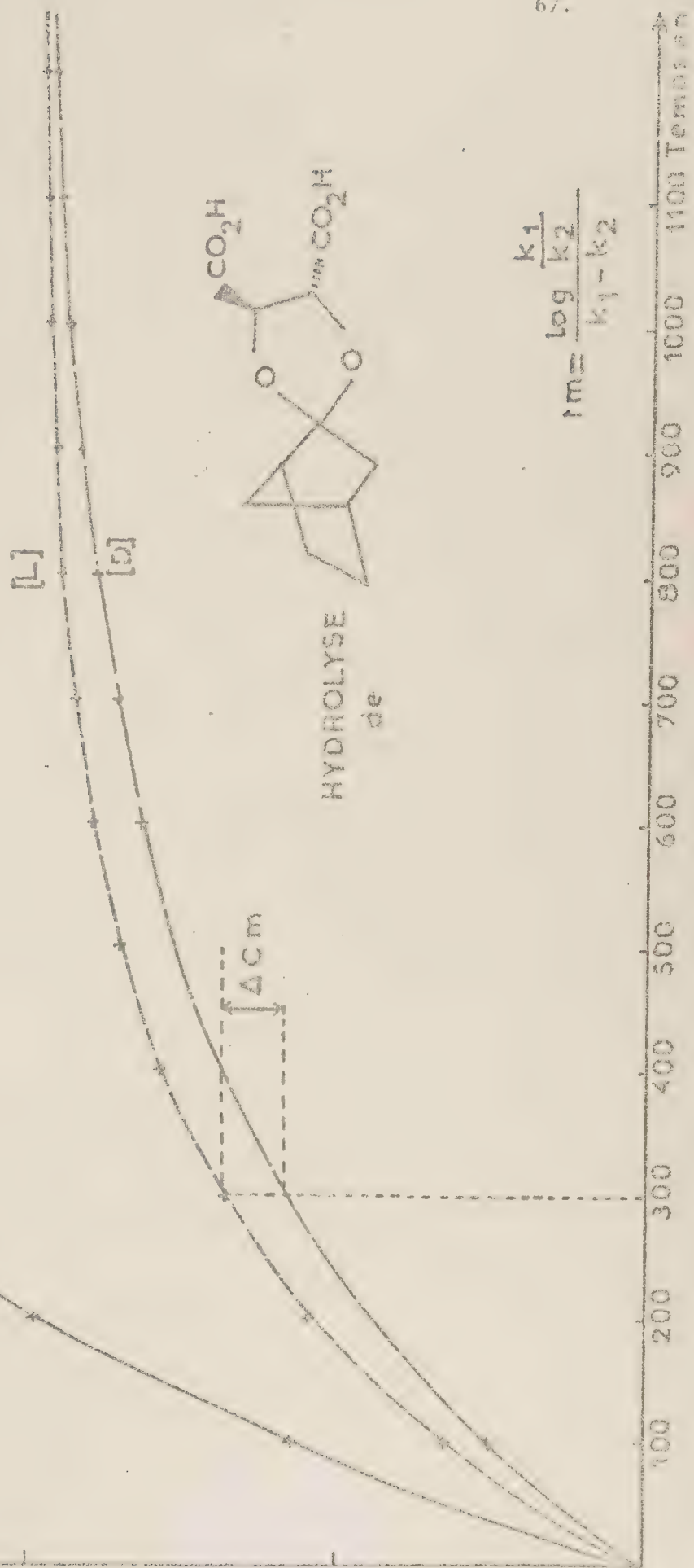


$$[L] = a_0 (1 - e^{-k_1 t})$$

$$[D] = a_0 (1 - e^{-k_2 t})$$

[L] + [D] experimental.

FIGURE 13



Nous avons voulu alors vérifier si notre méthode cinétique de détermination du rapport $\frac{k_1}{k_2}$, donnait des résultats parfaitement corrects.

Nous craignons en effet, que notre méthode de calcul ne donne pas de résultats assez précis lorsque les constantes k_1 et k_2 sont très voisines. Le cas de la méthyl-3 cyclohexanone a valeur de test puisque le rapport $\frac{k_1}{k_2}$ est l'un des plus faibles que nous ayons observé. En outre la méthyl-3 cyclohexanone dextrogyre est un produit commercial. Ceci allait nous permettre de synthétiser et d'hydrolyser les dioxolannes diastéréoisomères $C_D D_{RR}$ et $C_D D_{SS}$ à partir de cette cétone C_D et de l'acide tartrique racémique ; tandis que l'action de ce même énantiomère C_D de la méthyl-3 cyclohexanone avec l'acide tartrique (R,R) (+) nous permettait d'étudier isolément le dioxolanne de forme I: $C_D D_{RR}$. On remarque dans chacune des hydrolyses de cette série de produits qu'on retrouve toujours le composé I de configuration $C_D D_{RR}$. D'autre part les composés II et II' sont énantiomères : $C_L D_{RR}$, $C_D D_{SS}$, en conséquence ils s'hydrolysent avec la même vitesse (73).

Ces trois hydrolyses, réalisées dans des conditions identiques, donnent les résultats suivants :

- l'hydrolyse du composé I seul, $C_D D_{RR}$, conduit à une constante de vitesse :

$$k_{\text{I}} = 0,958.10^{-5} \text{ sec.}^{-1}$$

- l'hydrolyse du mélange $C_D D_{RR} + C_L D_{RR}$ nous avait donné précédemment des valeurs :

$$k_1 = 1,116 \cdot 10^{-3} \text{ sec.}^{-1}$$

$$\text{et } k_2 = 0,964 \cdot 10^{-3} \text{ sec.}^{-1}$$

- l'hydrolyse du mélange $C_D D_{RR} + C_D D_{SS}$ conduit à :

$$k_1 = 1,121 \cdot 10^{-3} \text{ sec.}^{-1}$$

$$\text{et } k_2 = 0,977 \cdot 10^{-3} \text{ sec.}^{-1}$$

La comparaison des deux premiers résultats prouve que lors de l'hydrolyse du mélange diastéréoisomérique $C_D D_{RR} + C_L D_{RR}$, le composé correspondant à k_2 a la configuration $C_D D_{RR}$ et inversement. La comparaison du premier et du troisième résultat confirme la valeur de k_2 pour $C_D D_{RR}$ et celle de k_1 pour $C_L D_{RR}$, puisque l'on trouve une valeur de la constante de vitesse quasi identique pour son énantiomère $C_D D_{SS}$. Nous avons donc là un bon test de reproductibilité de nos résultats et de la validité du calcul numérique de k_1 et k_2 .

Ces résultats sont résumés dans le tableau IX.

HCl = 4,125 N T = 30°C Solvant : Eau

DICARBOXY-4,5DIOXOLANNES-1,3 DERIVES DE LA METHYL-3-CYCLOHE- XANONE		
	$10^3 k_1 \text{ sec}^{-1}$	$10^3 k_2 \text{ sec}^{-1}$
I C _D D _{RR}		0,964
II C _L D _{RR}	1,116	
I C _D D _{RR}		0,958
I C _D D _{RR}		0,977
II C _C D _{SS}	1,120	

Ainsi l'étude cinétique vérifie l'existence d'une différence d'énergie libre d'activation prévue dans l'étude théorique, entre les deux dioxolannes diastéréoisomères. Elle permet de connaître k_1 et k_2 , de définir le rapport de leur vitesse d'hydrolyse k_1/k_2 , de déterminer le temps t_m pour lequel la différence de concentration entre les deux énantiomères de la cétone libérée est maximum.

B - METHODE DE RESOLUTION CINETIQUE

1° - EVOLUTION DU POUVOIR ROTATOIRE

Dans la synthèse des dioxolannes (chapitre précédent) les

excès de cétone racémique réagissaient avec le tartrate d'éthyle (R,R) (+) pour conduire à une cétone optiquement active. C'est le principe même du dédoublement partiel.

Les hydrolyses de dioxolannes dont nous venons de présenter les résultats cinétiques -et c'est une différence essentielle- permettront un dédoublement partiel par arrêt de la réaction en cours, puisque le résultat de la réaction totale (voir figure 14) est l'apparition d'une cétone racémique.

Il fallait donc étudier comment variait le pouvoir rotatoire expérimental (α_e) de la cétone libérée en cours de réaction.

Pour des raisons pratiques, le pouvoir rotatoire (α_e) a été mesuré sur les Dinitro-2,4 phénylhydrazones* de la cétone facilement précipitées et lavées à l'eau froide. Les mesures des pouvoirs rotatoires expérimentaux sont toujours effectuées dans des conditions standard de température, de solvant, de longueur d'onde et de cuve.

Un exemple de courbe $[\alpha_e] = f(t)$ est présenté dans la figure 14.

On constate que le pouvoir rotatoire diminue constamment bien que l'on ait montré que ΔC passait par un maximum ; intuitivement surprenant, ce résultat est mathématiquement prévisible.

* Pour la commodité nous avons noté la dinitro-2,4 phénylhydrazone : D.N.P.

FIGURE 14. D.N.P. de la METHYL-3 - CYCLOHEXANONE

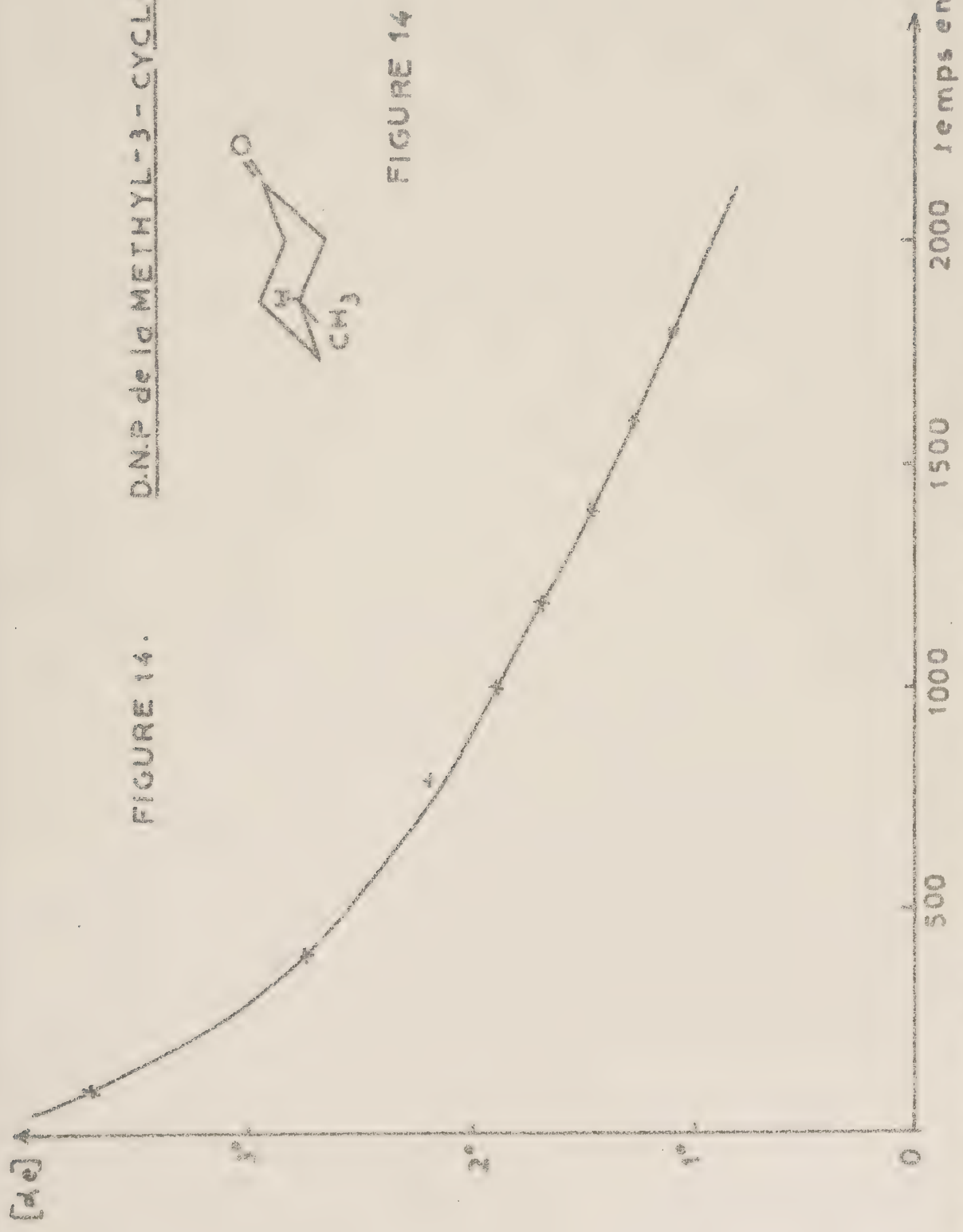


FIGURE 14

MESURE de $[\alpha]$ de la D.N.P. de la METHYL-3 CYCLOHEXANONE lors de l'hydrolyse de son DICARBOXY-4+5 DIOXOLANNE-173.

Si l'on se reporte, en effet, aux équations 1 à 3 décrivant l'apparition de cétones C_L et C_D , on peut exprimer la pureté énantiomérique (différence de concentrations des deux énantiomères sur leur somme), en fonction des constantes de vitesse k_1 et k_2 déterminées précédemment.

$$\frac{[C_L] - [C_D]}{[C_L] + [C_D]} = \frac{e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t}}{2 - e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}} \quad (4)$$

Cette fonction est bien décroissante avec le temps, comme le montre l'annulation de sa dérivée par rapport au temps ; ce que vérifient nos résultats expérimentaux, à condition d'assimiler pureté énantiomérique et pureté optique. Or depuis les travaux de HOREAU (74), une telle assimilation ne peut se faire sans précautions. Cet auteur montre, en effet, l'influence des interactions d'énantiomères en solution sur le pouvoir rotatoire.

Nous avons donc, pour chacune de nos cétones, (sauf la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone dont le pouvoir rotatoire spécifique n'est pas connu dans la littérature) tracé :

-- d'une part la courbe, $[\alpha_e]/[\alpha]$, de pureté optique déterminée par les valeurs mesurées des $[\alpha_e]$ divisées par le $[\alpha]_{DNP}$ donnée par la littérature.

- d'autre part la courbe $\frac{C_L - C_D}{C_L + C_D}$

de pureté énantiomérique calculée à partir de k_1 et k_2 précédemment mesurés.

Dans tous les cas, la concordance des courbes est vérifiée, aux limites des mesures près. Pour cette famille de produits et dans le solvant utilisé, puretés optique et énantiomérique peuvent être confondues, et l'on peut écrire :

$$\frac{[\alpha_e]}{[\alpha]} = \frac{e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t}}{2 - e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t}} \quad (5)$$

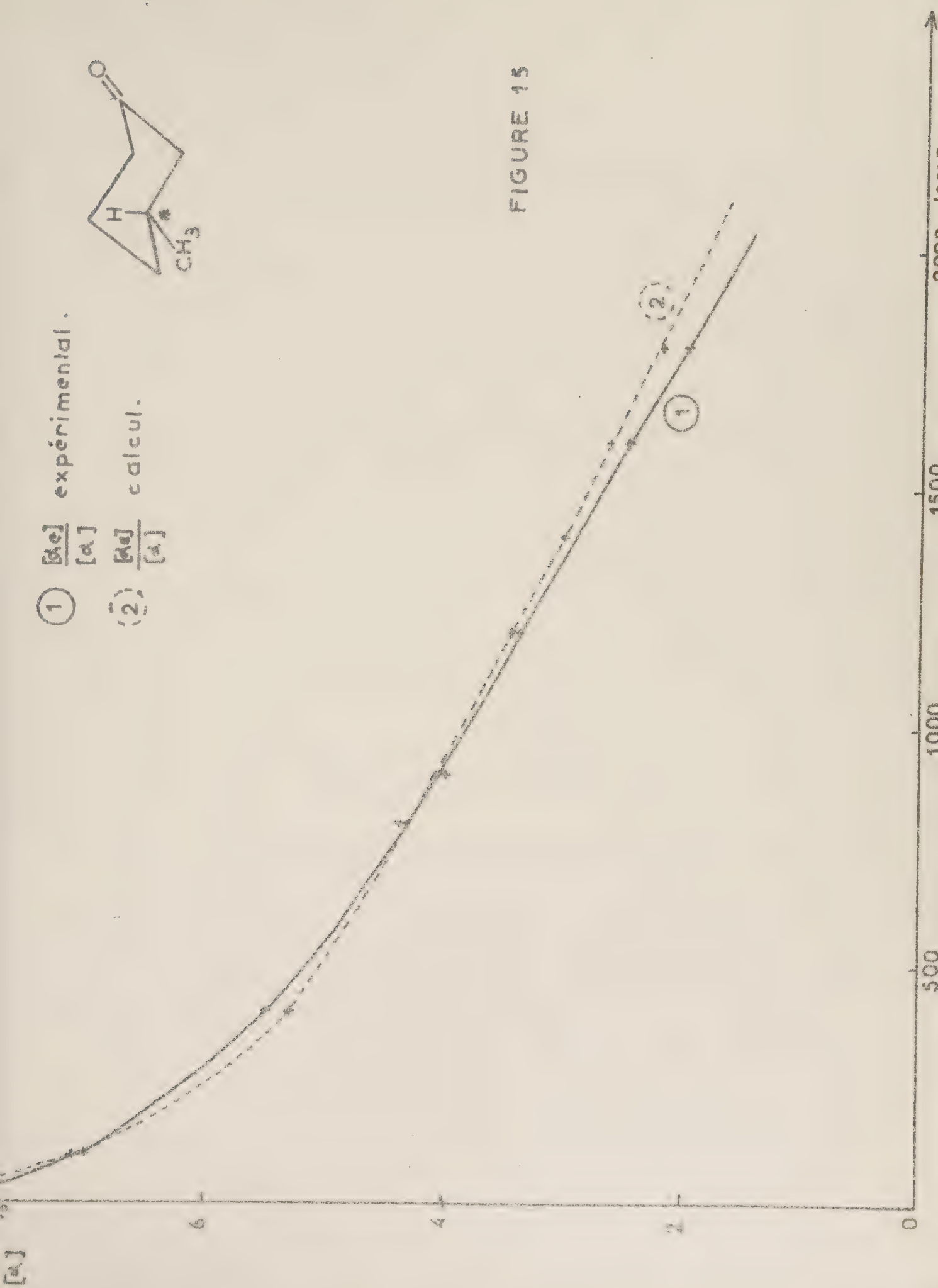
La figure suivante (n° 15) présente l'exemple de la méthyl-3 cyclohexanone.

On constate expérimentalement, une décroissance du pouvoir rotatoire expérimental $[\alpha_e]/[\alpha]$ en fonction du temps : il tend vers zéro en fin de réaction.

A ce stade, disposant de résultats cinétiques précis et de mesures du pouvoir rotatoire expérimental en fonction du temps, on dispose d'une méthode de résolution cinétique de cétones racémiques et de détermination de leurs pouvoirs rotatoires spécifiques.

2° - METHODE DE RESOLUTION CINETIQUE DE CETONES RACEMIQUES

L'obtention d'une cétone active ne peut résulter que de



l'arrêt de la réaction d'hydrolyse.

Pour choisir le moment le plus propice à cette opération, deux éléments sont à considérer :

- l'étude cinétique montre qu'il existe un temps t_m lié à k_1 et k_2 pour lequel la différence de concentration entre les deux énantiomères de la cétone libérée est maximale.

- l'étude polarimétrique montre que plus la réaction est avancée, moins la pureté optique de la cétone recueillie sera forte, et t_m n'est à ce point de vue, aucunement privilégié.

Le problème consiste à trouver un compromis entre deux exigences contradictoires : ce compromis nous semble être le maximum du produit :

quantité de cétone recueillie $\times$ pureté optique

$$\text{soit : } \frac{[c]}{[a]} \times [C_L + C_D]$$

$$\text{qui n'est autre que : } \frac{[C_L - C_D]}{[C_L + C_D]} \times [C_L + C_D] = [C_L - C_D]$$

(puisque nous pouvons assimiler pureté optique et énantiomérique).

Ceci revient à maximiser la différence $[C_L - C_D]$ donc à choisir le temps $t_m = \frac{\log k_1/k_2}{k_1 - k_2}$ pour arrêter la réaction d'hydrolyse et prélever la cétone active.

Pour chacun des cas étudiés, le temps t_m a été calculé en fonction des résultats cinétiques.

Les hydrolyses effectuées dans les conditions de la cinétique ont été arrêtées pour t_m . Le mélange réactionnel est neutralisé par une solution de soude 8 N et simultanément refroidi dans un bain de glace.

La cétone est alors récupérée, par extraction à l'éther. Le pouvoir rotatoire est mesuré dans les conditions pour lesquelles le pouvoir rotatoire spécifique de la cétone est connu dans la littérature.

Le tableau X présente ces résultats. La pureté optique $\frac{[\alpha_e]}{[\alpha]}$ expérimentale des cétones recueillies est calculée à partir des valeurs des pouvoirs rotatoires expérimentaux et des pouvoirs rotatoires spécifiques de la littérature*. La pureté optique $\frac{[\alpha_e]}{[\alpha]}$ calculée et obtenue à partir de l'équation
$$P = \frac{e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t}}{2 - e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}}, \text{ pour } t = t_m$$
 Des différences sont évidemment observées entre les valeurs $\frac{[\alpha_e]}{[\alpha]}$ expérimentales et $\frac{[\alpha_e]}{[\alpha]}$ calculées pour une même cétone, qui proviennent, pour une part, de ce que le piégeage a été parfois effectué à un temps légèrement différent de t_m .

L'arrêt de la réaction pour t_m conduit à une cétone dont l'activité provient de l'excès de l'un des énantiomères C_L par exemple (si l'on suppose que la décomposition de $C_L D_R$ est plus rapide que $C_D D_R$). Lorsque cette cétone a été prélevée, la réaction peut être relancée par réacidification. Poursuivie jusqu'à son terme,

* Le cas de la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone se distingue puisque son pouvoir rotatoire absolu était inconnu lors de la réalisation de ce travail.

Tableau X

	t_m en	d_{40}^{20}	$[\alpha]_D^{20}$	$\frac{[\alpha]_e}{[\alpha]}$	$\frac{[\alpha]_e}{[\alpha]}$
	sec.	$\times 10^3$	le	exp. en %	calculé en %
METHYL-2 CYCLOHEXANONE	945	0,46	$-0^{\circ},5$	3,3	3,7
METHYL-3 CYCLOHEXANONE	950	0,54	$-0^{\circ},5$	3,9	4,3
TRIMETHYL-3-3-5 CYCLO- HEXANONE	290	4,14	-16°	34,0	34,0
NORCAMPHRE	300	1,05	$-4^{\circ},5$	8,5	8,6
METHYL-5 HEPTANONE-3	240	1,48	$+1^{\circ}$	10,5	11,8
METHYL-3 PENTANONE-2	420	0,52	-1°	3,9	4,2

elle permet alors de recueillir une cétone dont l'activité est due à l'excès du second énantiomère.

Toutes ces puretés optiques se comparent favorablement avec celles que procurent d'autres méthodes ; la pureté optique est, comme on pouvait s'y attendre, d'autant plus élevée que k_1/k_2 est plus grand.

C - DETERMINATION DU POUVOIR SPECIFIQUE DES CETONES

1° - DESCRIPTION DE LA METHODE

Cette double étude cinétique et polarimétrique a d'autres avantages. Nous avons vu (cf. Chapitre I) les difficultés qui existent dans la détermination des pouvoirs spécifiques des composés cétoniques. Nous décrivons ci-dessous une nouvelle méthode de mesure de ce pouvoir rotatoire spécifique.

En effet, la connaissance des constantes de vitesse k_1 et k_2 permet de calculer à un instant t quelconque, au moyen de l'équation 4, la pureté énantiomérique de la cétone formée.

Expérimentalement, en bloquant la réaction d'hydrolyse, on peut mesurer la pureté optique $\frac{[\alpha_e]}{[\alpha]}$ au même instant t . En égalant les valeurs de la pureté énantiomérique et de la pureté optique, on obtient par l'équation (6) le pouvoir rotatoire absolu $[\alpha]$.

$$[\alpha] = [\alpha_e] \cdot \frac{2 - e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}}{e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t}} \quad (6)$$

Dans la pratique, pour améliorer la précision, nous piégeons la cétone formée en précipitant sa D.N.P. ; on peut ainsi travailler sur des quantités de cétones beaucoup plus faibles et multiplier les prélèvements à des intervalles de temps différents. L'application de l'équation (6) donne avec précision le pouvoir rotatoire spécifique de la D.N.P., valeur moyenne d'une dizaine de mesures :

$$[\alpha]_{\text{DNP}} = [\alpha_e]_{\text{DNP}} \times \frac{2 - e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}}{e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t}}$$

Pour cela, dans une seconde expérience, on arrête la réaction d'hydrolyse à un instant t quelconque, mais connu avec précision, et l'on recueille la cétone formée. On mesure le pouvoir rotatoire expérimental de cet échantillon de cétone ainsi que celui de la D.N.P. qui en dérive. Il nous reste alors à déterminer le rapport constant, $\underline{a}$, qui existe entre le pouvoir rotatoire de la cétone et celui de sa D.N.P.

Dès lors, la connaissance précise du pouvoir rotatoire de la D.N.P. conduit à celle de la cétone.

cette méthode a été testée sur cinq cétones dont le pouvoir rotatoire spécifique est connu dans la littérature, et utilisée pour déterminer celui de la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone.

Les résultats sont réunis dans le tableau XI.

TABLEAU XI : RECAPITULATIF DES RESULTATS CINETIQUES ET DES POUVOIRS ROTATOIRES

	$k_1 \times 10^3$ sec ⁻¹	$k_2 \times 10^3$ sec ⁻¹	$[\alpha]$ expérimental	$[\alpha]$ lit- térature
Méthyl-2 cyclohexanone	1,116	0,982	$15^{\circ}0 \pm 0^{\circ}9$	$15^{\circ}2$
Méthyl-3 cyclohexanone	1,116	0,964	$13^{\circ}5 \pm 0^{\circ}7$	$12^{\circ}6$
Triméthyl-3,3,5 cyclo- hexanone	5,925	1,732	$12^{\circ}6 \pm 1^{\circ}3$	
Norcamphre	3,896	2,928	$30^{\circ}1 \pm 1^{\circ}1$	31°
Méthyl-5 heptanone-3	5,026	3,340	$8^{\circ}8 \pm 1^{\circ}4$	$9^{\circ}5$
Méthyl-3 Pentanone-2	2,178	1,872	$26^{\circ}1 \pm 0^{\circ}8$	25°

La validité de notre méthode est confirmée par la comparaison des deux dernières colonnes du tableau XI . Le paragraphe suivant reprend en détail l'application de la méthode au cas de la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone.

2° - CAS PARTICULIER DE LA TRIMETHYL-3,3,5 CYCLOHEXANONE

La triméthyl-3,3,5 cyclohexanone est la seule cétone de la série que nous avons étudiée, dont le pouvoir rotatoire, n'était pas connu. Nous allons détailler pour elle, les calculs nécessaires à la détermination de son $[\alpha]$.

a - Partie cinétique

k_1 et k_2 ont été déterminées graphiquement puis par le calcul
Le rapport $k_1/k_2 = 3,38$ est le plus fort que nous ayons observé avec :

$$k_1 = 5,925 \cdot 10^{-3} \text{ sec.}^{-1}$$

$$k_2 = 1,752 \cdot 10^{-3} \text{ sec.}^{-1}$$

b - Obtention de la cétone active

A partir des valeurs de k_1 et k_2 , on calcule le temps :

$$t_m = \frac{\text{Log } \frac{k_1}{k_2}}{k_1 - k_2} = 290 \text{ secondes.}$$

On arrête la réaction d'hydrolyse à un temps voisin du temps t_m et l'on recueille une cétone active dont $[\alpha_e] = -3^\circ$

$$\text{et } [\alpha]_{\text{DNP}} = -12^\circ$$

Ce qui nous donne un coefficient "a" reliant ces deux pouvoirs rotatoires égal à : 0,248.

La pureté optique instantannée a été calculée (tableau XI) et le pouvoir rotatoire expérimental mesuré sur la DNP, ce qui conduit à

$$[\alpha]_{\text{DNP}} = -50^\circ 7$$

$$\text{On en déduit } [\alpha]_{\text{cétone}} = 0,248 [\alpha]_{\text{DNP}}$$

$$[\alpha]_{\text{cétone pure}} = -12^\circ 6$$

TABEAU XII : EXEMPLE DE MESURE DU POUVOIR ROTATOIRE DE LA DNP et DE LA
CETONE DANS LE CAS DE LA TRIMETHYL-3,3,5 CYCLOHEXANONE

Temps en Sec.	$P = \frac{e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t}}{2 - e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t}}$	$[\alpha]_{\text{e DNP}}$	$[\alpha]_{\text{DNP}} = \frac{\alpha_{\text{e DNP}}}{P}$
100	0,47	- 23°0	- 48°8
200	0,40	- 20°5	- 50°9
300	0,34	- 18°1	- 52°9
400	0,28	- 15°1	- 52°5
500	0,23	- 12°2	- 50°4
600	0,19	- 10°1	- 50°6
700	0,16	- 8°5	- 51°8
800	0,13	- 6°5	- 47°8
			Valeur moyenne : $[\alpha]_{\text{DNP}} = 50^{\circ}7$ $\pm 1^{\circ}3$
$[\alpha]_{\text{cétone}} = 0,248 \times \alpha_{\text{DNP}}$ $[\alpha]_{\text{cétone}} = 0,248 \times 50^{\circ}7 = 12^{\circ}57$			

Sur cet exemple nous avons relancé la réaction par réacidification du milieu après avoir prélevé la cétone au temps t_m . Au temps infini, on recueille à nouveau une cétone active dont :

$$[\alpha]_e = + 2^{\circ}6.$$

$$[\alpha]_{e \text{ DNP}} = + 10^{\circ}6.$$

On trouve pour le coefficient "a" une valeur de 0,245 très proche de 0,248 précédemment obtenu.

$$[\alpha]_{\text{cétone}} = 0,245 \cdot [\alpha]_{\text{DNP}}$$

$$[\alpha]_{\text{cétone pure}} = 12^{\circ}4$$

$$\text{soit : } [\alpha] = 12^{\circ}5 \pm 0^{\circ}1.$$

En résumé, partant de 0,75 g de cétone racémique, on obtient 1,560 g de dicarboxy-4,5 dioxolanne-1,3 disodé. L'hydrolyse de ce produit conduit au temps t_m à 200 mg de cétone lévogyre puis au temps infini à 400 mg de cétone dextrogyre. Le pouvoir rotatoire spécifique est déterminé.

- le rendement global en cétone active est donc de 81,6 %
- la pureté optique de l'échantillon recueilli pour t_m est de 24,3 %
- la pureté optique de l'échantillon recueilli au temps infini est de 20,3 %.

D - COMPARAISON AVEC LE DÉDOUBLEMENT PARTIEL - GÉNÉRALISATION DE LA MÉTHODE :

1° - Comparaison avec le dédoublement partiel observé dans la formation des dioxolannes

Nous avons présenté dans le chapitre précédent les différences d'énergies libres $\Delta\Delta G_0$, entre les dioxolannes diastéréoisomères, telles qu'elles résultaient du rapport de leurs constantes d'équilibre de formation observées dans leur synthèse.

Bien que les conditions opératoires soient différentes, nous pouvons, pour établir une comparaison, ramener les $\Delta\Delta G_0$ à la température de 30°C, à laquelle leurs hydrolyses ont été faites.

Le tableau XIII présente ces valeurs ainsi que celles de

$\Delta\Delta G_{DL}^\ddagger = \Delta G_D^\ddagger - \Delta G_L^\ddagger$, différences d'énergies libres d'activation observées dans l'hydrolyse entre les deux diastéréoisomères (figure 16). où on notera que $C_D D_R$ représente le dioxolanne dérivé de la cétone dextrogyre.

$C_L D_R$ représente le dioxolanne dérivé de la cétone lévogyre

$\Delta\Delta G^\ddagger$ représente la différence d'énergie libre entre les deux états de transition.

TABLEAU XIII :

Dioxolannes dérivés de	$\Delta\Delta G_o$ calories	$\Delta\Delta G_{DL}^\ddagger$ DL calories
I - Méthyl-2 cyclohexanone	76	79
II - Méthyl-3 cyclohexanone	21	89
III - Triméthyl-3,3,5 cyclohexanone	16	736
IV - Norcamphre	139	173
V - Méthyl-5 heptanone-3	9	247
VI - Méthyl-3 pentanone-2	134	90

Les diagrammes énergétiques correspondants sont représentés dans les figures (16-17).

A une exception près (celle du composé VI), $\Delta\Delta G_{DL}^\ddagger$ est toujours supérieur à $\Delta\Delta G_o$ et parfois très notablement (composés II, III et V), l'efficacité de la séparation des deux énantiomères cétoniques ; soit dans le dédoublement partiel par synthèse des dioxolannes, soit dans la résolution cinétique par hydrolyse de ces composés dépend de la différence d'énergie entre les dioxolannes obtenus par la synthèse ou de la différence d'énergie d'activation entre les diastéréoisomères dans l'hydrolyse ; plus

FIGURE 16

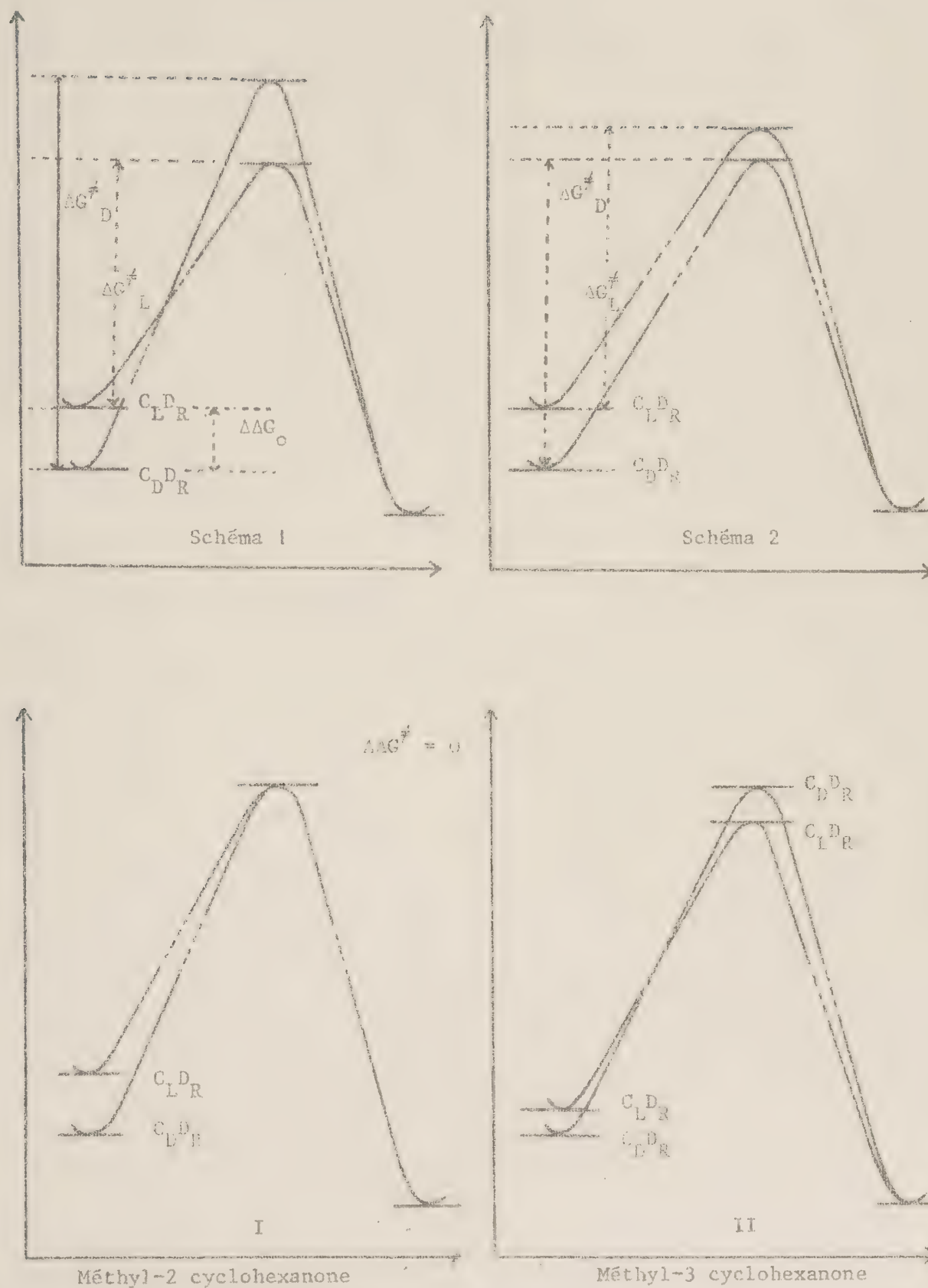
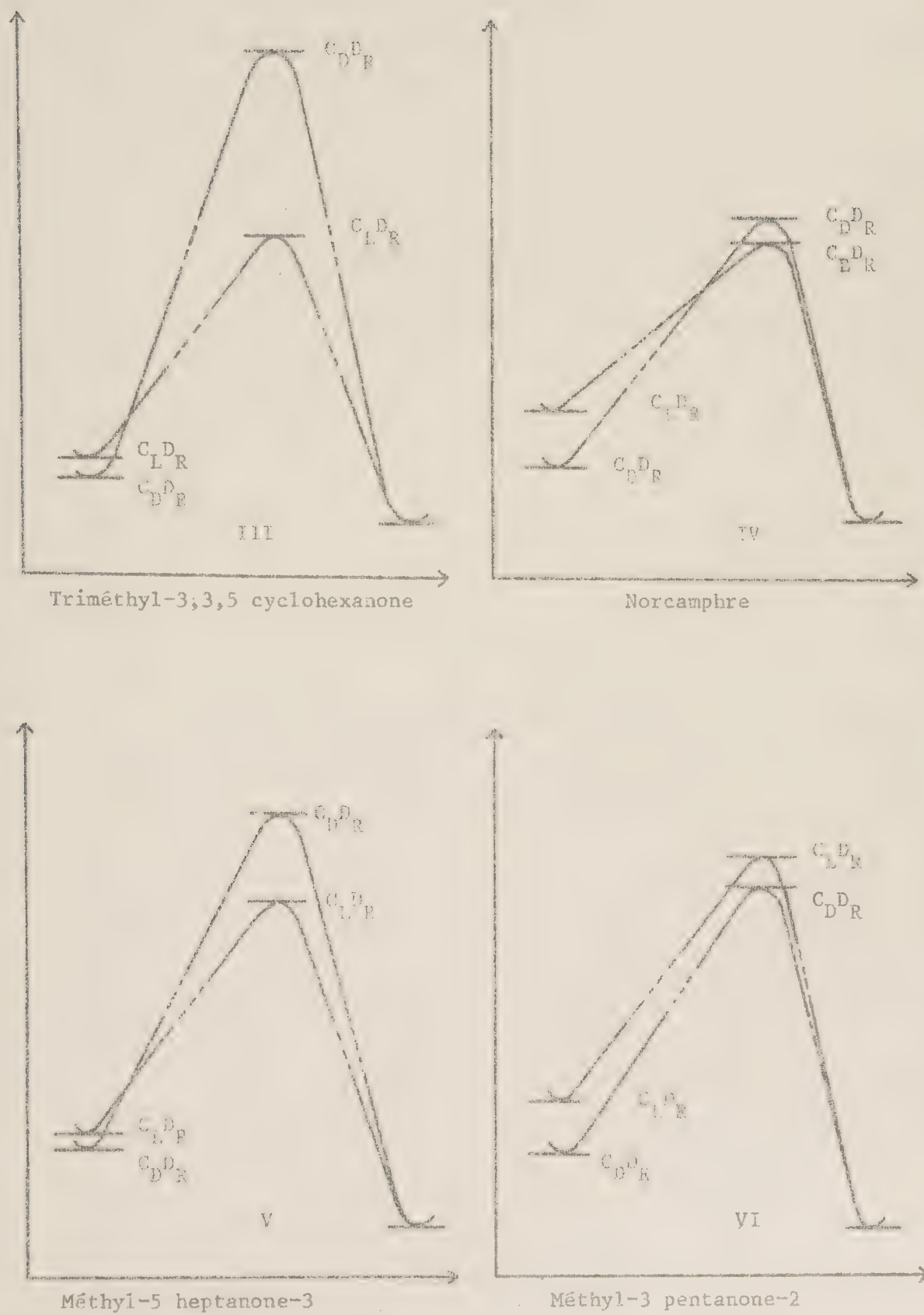


FIGURE 17



cette différence est marquée, plus la séparation est efficace. La question est de savoir si l'une des méthodes est plus intéressante que l'autre du seul point de vue énergétique.

Le dédoublement partiel lors de la synthèse est lié à $\Delta\Delta G_0$.

La résolution cinétique par hydrolyse est liée à $\Delta\Delta G_{DL}^\ddagger$, c'est-à-dire à la combinaison de $\Delta\Delta G_0$ et $\Delta\Delta G^\ddagger$ comme le montre les schémas suivants. Ces deux schémas, tiennent compte de l'observation, jamais démentie dans nos résultats, que le dioxolanne le plus stable est toujours le plus lent à s'hydrolyser.

Dans le schéma 1 : $\Delta\Delta G^\ddagger$ vient s'ajouter à $\Delta\Delta G_0$ pour différencier énergétiquement les deux diastéréoisomères

Dans le schéma 2 : $\Delta\Delta G^\ddagger$ se retranche à $\Delta\Delta G_0$

On peut en conclure que pour les composés dont le schéma énergétique est du même type que le schéma 1, l'hydrolyse sera plus efficace que la synthèse et inversement pour ceux qui suivent le schéma 2.

Pour les composés II, III, IV, V, le schéma représentatif est le schéma n° 1, l'hydrolyse est énergétiquement plus favorable à la séparation que la synthèse. C'est bien ce que nous avons observé, en particulier avec III et V (Cf. les puretés optiques dans les deux cas).

Pour le composé I, $\Delta\Delta G^\ddagger$ est vraisemblablement voisin de zéro et, du point de vue énergétique les deux méthodes ont le même intérêt.

Pour le composé VI, au contraire, dont l'hydrolyse se décrit par le schéma n° 2, l'hydrolyse est moins favorable que la synthèse.

2° - Rendements en cétone active puretés optiques, pouvoirs rotatoires spécifiques.

Dans la formation des dioxolannes (dédoublément partiel) à partir d'un excès en cétone racémique, le meilleur rendement quantitatif obtenu est de 50 % et, dans ces conditions, la pureté optique varie selon les échantillons de 0,3 à 0,9 %.

Dans la résolution cinétique par hydrolyse des dioxolannes, nous venons de montrer sur un exemple que ce même rendement quantitatif était supérieur à 80 % alors que la pureté optique varie, selon les échantillons, de 4 à 34 %.

La résolution cinétique par hydrolyse nous paraît donc plus intéressante. Elle permet, en outre, d'atteindre chacun des deux énantiomères de la cétone, avec une pureté optique convenable.

La synthèse des dioxolannes a cependant un avantage : elle est plus rapide et plus facile à mettre en oeuvre ; c'est une réaction chimique très classique, qui sans précaution particulière, conduit au produit actif. Le rendement n'est pas élevé, pas plus que la pureté optique. Mais ce peut être suffisant dans certains cas.

La résolution cinétique par hydrolyse est avant tout, une étude cinétique, qui conduit à déterminer le temps de prélèvement optimum pour lequel on obtient la cétone active, enrichie en l'un des énantiomères. La réaction, relancée par acidification, conduit à une cétone enrichie

en l'autre énantiomère.

De plus, seule la résolution cinétique permet de connaître le pouvoir rotatoire spécifique de la cétone

L'application de la méthode se résume donc en :

1° - Une partie cinétique

Détermination de k_1 et k_2 , constantes de vitesse d'apparition des cétones énantiomères C_L et C_D .

2° - L'obtention de cétones actives

La réaction d'hydrolyse des dioxolannes actifs est bloquée pour :

$$t = t_{\pi} = \frac{\text{Log } k_1/k_2}{k_1 - k_2}$$

La cétone recueillie en quantité raisonnable, présente un pouvoir rotatoire $[\alpha_e]$

3° - La détermination du pouvoir rotatoire spécifique

. Calcul de $\frac{\alpha_e}{\alpha}$ à partir de k_1 et k_2

. Mesure de $\alpha_{e \text{ DNP}}$ en fonction du temps, calcul de α_{DNP}

. Mesure des α_e de la cétone active recueillie et de la DNP correspondante, liée par un coefficient "a".

$$[\alpha_e]_{\text{cétone}} = a \cdot \alpha_{\text{DNP}}$$

D'où $[\alpha]_{\text{cétone}} = a \cdot \alpha_{\text{DNP}}$

3° - *Généralisation de la méthode de résolution cinétique*

Cette méthode, dont nous avons donné le principe dans le paragraphe I b 1, est générale.

Lorsqu'un composé racémique sera porteur d'une fonction organique susceptible de fixer une copule chirale facilement clivable et qu'il en résultera l'apparition dans une réaction de décomposition judicieusement choisie de deux états de transition diastéréoisomères, la méthode sera applicable.

Son efficacité sera liée à la différence d'énergie libre $\Delta\Delta G_{DL}^\ddagger$ d'activation des deux diastéréoisomères et sera d'autant plus importante que celle du dédoublement partiel que $\Delta\Delta G_L^\ddagger$ sera supérieur $\Delta\Delta G_O$.

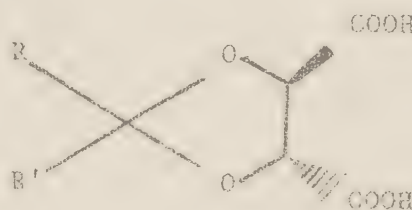
Elle impose en outre que l'on puisse faire une étude cinétique de la réaction et que l'on puisse juger convenablement le produit chiral formé.

- CHAPITRE IV -

ETUDES ANNEXES

- ETUDES ANNEXES -

- INFLUENCE DES GROUPES CARBOXYLES EN POSITION 4,5 DANS L'HYDROLYSE DES DICARBOXY-4,5 DIOXOLANNES-1,3.



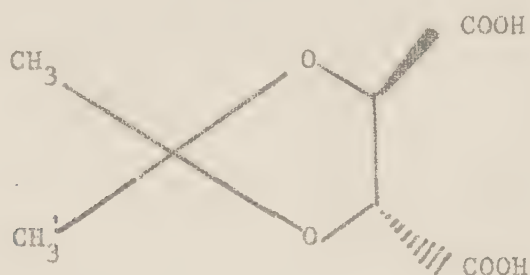
Pour des raisons expérimentales (solubilité, vitesse d'hydrolyse) nous avons préféré l'hydrolyse des sels de sodium des dicarboxy-4,5 dioxolannes-1,3 plutôt que celle de leurs esters éthyliques (Cf. Chapitre III).

Les travaux de BRUCE et PISKIEWICZ (89) ont montré l'influence sur la vitesse d'hydrolyse d'une substitution en position 4 dans le cycle dioxolannique. - Ils ont en particulier étudié les hydrolyses des diméthyl-2,2 méthyl-4 dioxolannes-1,3 et des diméthyl-2,2 carboxy-4 dioxolannes-1,3.

Nous avons voulu vérifier que l'hydrolyse du diméthyl-2,2 dicarboxy-4,5 dioxolannes 1,3, conduisait à des résultats cohérents avec ceux de ces auteurs. Il fallait notamment s'assurer que la présence de deux

groupes carboxyles n'introduisait pas un changement de réactivité trop important, pour être attribué aux seuls effets inductifs et électrostatiques ; et qui pourrait provenir d'une éventuelle catalyse intramoléculaire dans l'hydrolyse.

Nous avons préparé le diméthyl-2,2 dicarboxy-4,5 dioxolanne-1,3



Sa transformation en sel de sodium s'est faite suivant la méthode de BRUCE et PISKIEWICZ, les conditions d'hydrolyse de ce sel étant calquées sur celles qu'ont choisi ces auteurs.

- Solvant	: eau bidistillée
- Température	: $30^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}$
- Longueur d'onde	: 280 m
- Concentration en produit	: 0,02 mole par litre
- Acide	: Acide Chlorhydrique.

Toutefois, le ralentissement provoqué par la présence d'un second groupe carboxyle impose des concentrations en acide chlorhydrique supérieures à celles (1N) utilisées dans ces travaux.

Les cinétiques ont été effectuées avec des concentrations en acide de 2N, 4N, 6N (Tableau XIV).

TABLEAU XIV : VARIATIONS DE LA CONSTANCE DE VITESSE EN FONCTION DE LA CONCENTRATION EN ACIDE.

Concentration en acide chlorhydrique	$k_1 \times 10^4 \text{ l.mole}^{-1} \text{ sec.}^{-1}$
2 N	1,77
4 N	13,9
6 N	71,0

Pour de telles concentrations en protons, le calcul de la constante fait intervenir la fonction d'acidité H_0 de Hammett et nous avons porté dans le tableau XV, le logarithme de ces constantes de vitesses en fonction de H_0 .

TABLEAU XV : VARIATION DE $\log k_1$ EN FONCTION DE H_0 .

Concentration en H^+	$-H_0$	$\log k_1 + 4$
2 N	0,69	0,248
4 N	1,42	1,14
6 N	2,12	1,82

Les trois points sont alignés aux erreurs d'expérience près. (figure 18).

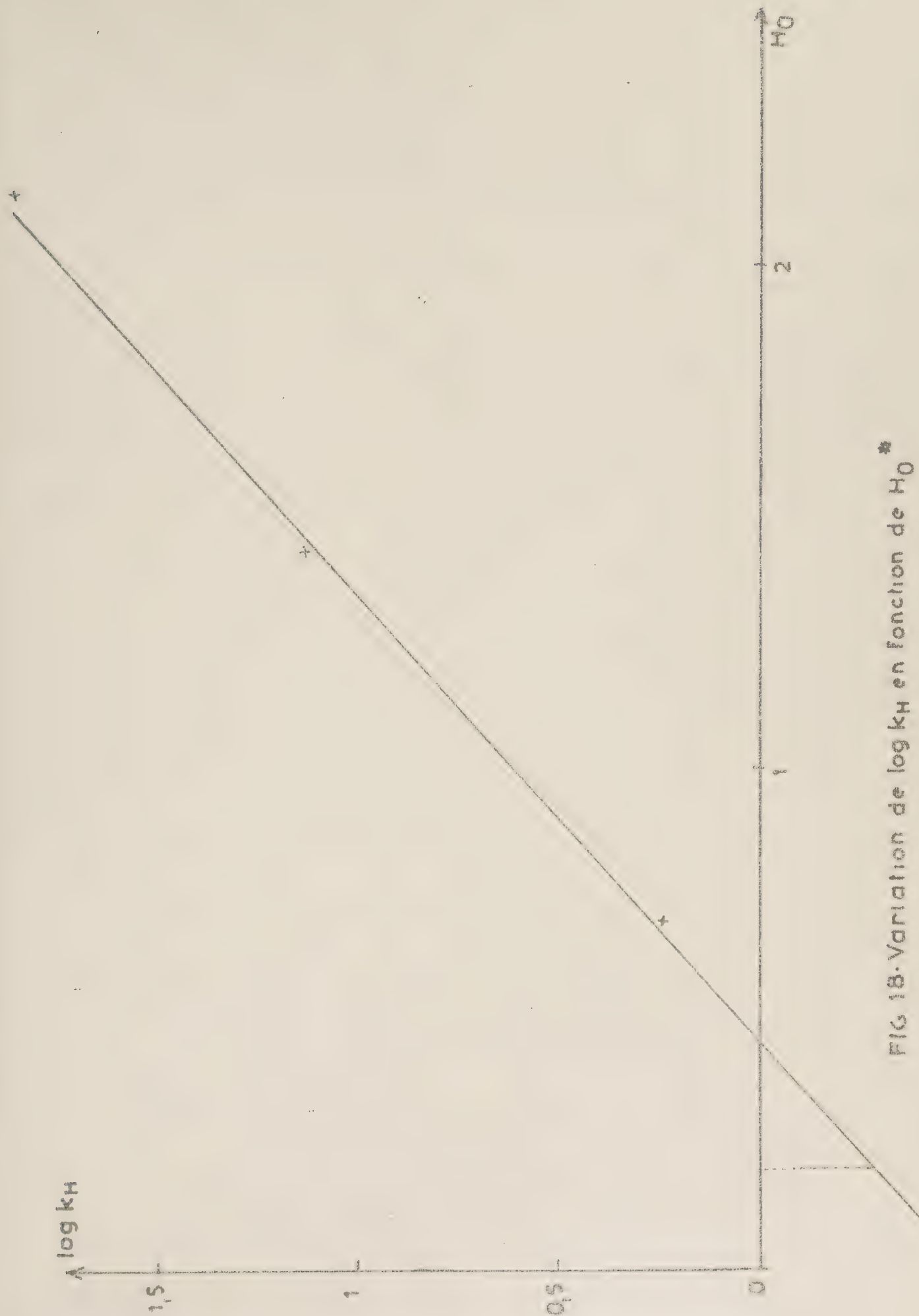


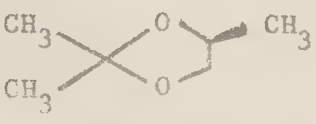
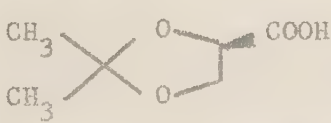
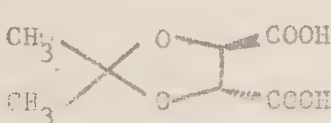
FIG 18. Variation de $\log k_H$ en fonction de H_0 *

L'extrapolation donne la valeur de cette constante k_1 pour une concentration 1 N en acide chlorhydrique (c'est-à-dire pour $H_0 = 0,20$).

$$k_1 = 0,5 \times 10^{-4} \text{ l. mole}^{-1} \text{ sec.}^{-1}$$

le tableau XVI et la figure 19 montrent les variations de $\log k_H$ en fonction de σ pour une série de produits étudiés par BRUCE et PISKIEWICZ et de diméthyl-2,2 dicarboxy-4,5 dioxolanne 1,3, dont la constante vient d'être déterminée dans des conditions identiques.

TABLEAU XVI : VARIATION DE $\log k_H$ EN FONCTION DE σ *

DIOXOLANNES 1,3	$\log k_H$	σ *	littérature
	1,36	0	90
	0,70	0,56	90
	- 0,16	2,08	91
	- 2,52	4,20	notre travail

Ce dernier point s'aligne correctement sur les trois précédents prouvant ainsi qu'il n'y a pas de mécanisme parasite dans la réaction

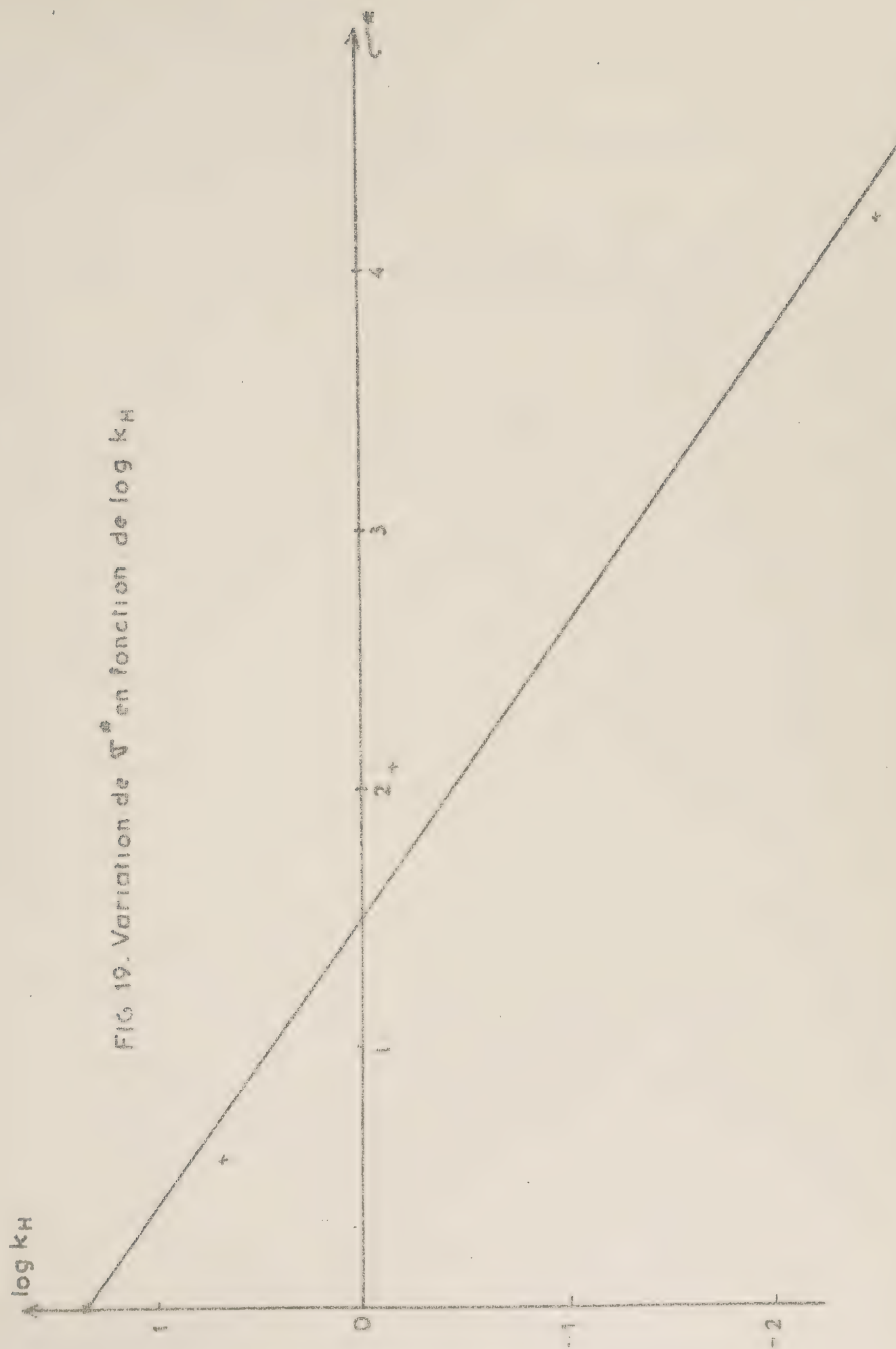


FIG. 19. Variation de V'' en fonction de $\log k_H$

d'hydrolyse et que le groupe carboxyle intervient dans la cinétique uniquement par des effets inductifs.

B - DEDOUBLEMENT PARTIEL DE DIOLS RACÉMIQUES PAR FORMATION DE DIOXOLANNES-1,3

Dans le chapitre II, nous avons décrit le dédoublement partiel de cétones racémiques par formation de dioxolannes-1,3 avec un diol actif. Cette méthode ne nous a pas permis d'atteindre les configurations et le pouvoir rotatoire spécifique, des cétones actives obtenues. Toutefois, elle nous est apparue comme un moyen facile et rapide de parvenir à une certaine activité optique. Nous avons voulu ensuite vérifier que l'opération réciproque, dédoublement partiel de diols racémiques par formation de dioxolannes-1,3 à partir de cétones actives, donnait des résultats comparables. Il faut toutefois signaler que le problème devient ici beaucoup plus complexe : en effet la réaction du diol racémique avec le carbone prochiral du carbonyle transforme celui-ci, en carbone chiral. De ce fait, ce ne sont plus deux dioxolannes diastéréoisomères, mais quatre qui existent en fin de réaction.

Aussi n'est-il pas possible d'évaluer les stabilités relatives de ces produits ; et moins encore de connaître les constantes de vitesse propres à chacun d'eux dans l'hydrolyse acide ; Nous avons opposé à trois cétones actives (la menthone (-), la carvone (-) et la carvone (+) chacun des trois diols racémiques : propanediol-1,2, butanediol-1,3, phenyléthanediol-1,2 dans une série de deux opérations : soit avec un excès de 0,05 mole de diol par rapport à la cétone active, soit avec un excès de

0,1 mole. Les conditions opératoires étaient identiques à celles du dédoublement partiel de cétones racémiques. Nous avons choisi des diols du commerce ne présentant pas de forme méso (le butanediol 2-3 et le pentanediol 2-4 ont donc été écartés). Les cétones ont été retenues en raison de leur fort pouvoir rotatoire absolu et de la possibilité d'atteindre une pureté énantiomérique de l'ordre de 99 %.

L'objectif d'un rendement minimum de 50 % dans cette réaction nous a conduit à écarter les FENCHONES (+) et (-).

Les résultats sont rassemblés dans le tableau XVII. On remarquera que les puretés optiques obtenues sont relativement faibles ; de manière générale plus faible que celles des cétones obtenues dans l'opération réciproque. Aucune des trois cétones utilisées ne présente une efficacité qui la distingue des autres.

En conclusion, le dédoublement partiel de diols racémiques conduit par une réaction rapide à des puretés optiques généralement faibles mais qui peuvent être suffisantes dans certains cas.

TABEAU XVII: DEDOUBLEMENT PARTIEL DE DIOLS RACEMIQUES.

cétone active : 0,1 mole

Température : 100°

Solvant : Benzène

DIOLS RACÉMIQUES	Cétones actives	Rendement en cétal en %	$[\alpha]_D^{20}$ diol récupéré	Pureté optique en %	Rendement en cétal en %	$[\alpha]_D^{20}$ diol récupéré	Pureté optique en %
PROPANE DIOL - 1,2 $\text{CH}_3\text{-CHOH - CH}_2\text{OH}$	MENTHONE (-)	81,5	+ 0,186	1,4	82,5	+ 0,140	1,0
	CARVONE (-)	72,4	+ 0,74	5,4	66,5	+ 0,500	3,6
	CARVONE (+)	61,7	- 0,35	2,6	82,2	- 0,340	2,5
	MENTHONE (-)	75,7	+ 0,913	5,0	92,8	+ 0,840	4,5
BUTANE DIOL - 1,3 $\text{CH}_3\text{-CHOH - CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	CARVONE (-)	51,3	+ 0,838	4,5	55,7	+ 0,680	3,1
	CARVONE (+)	50,9	- 0,400	2,1	55,3	- 0,320	1,7
	MENTHONE (-)	96,7	- 0,217	0,5	68,3	- 0,062	0,2
PHENYL ETHANE DIOL - 1,2 $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CHOH - CH}_2\text{OH}$	CARVONE (-)	61,6	- 0,100	0,3	56,5	- 0,078	0,2
	CARVONE (+)	56,9	+ 0,162	0,4	58,7	+ 0,100	0,3

$[\text{diol}]_0 = 0,15 \text{ mole/l}$

$[\text{diol}]_0 = 0,20$

CONCLUSION

L'étude de la réactivité des énantiomères de cétones racémiques était le but que nous nous étions initialement assignés. Nous devions ensuite en exploiter les résultats de la manière la plus complète possible. Les problèmes de chiralité ont été jusqu'ici abordés par des chimistes orientés vers la synthèse ; il s'agissait pour eux soit de préparer des composés chiraux à partir de substances prochirales, soit d'utiliser des différences de réactivité entre énantiomères sans toutefois les mesurer.

Ce travail est, au contraire, basé sur les mesures de constantes d'équilibre et de constantes de vitesse des réactions de formation ou d'hydrolyse-acide de dioxolannes-1,3.

La formation de dioxolannes-1,3 par action d'un excès de cétone racémique sur le tartrate d'éthyle (R,R) (*) donne lieu à un dédoublément partiel. Cependant, les mesures cinétiques de la réactivité des énantiomères ont échoué pour des raisons expérimentales. Par contre, nous avons pu déterminer les constantes d'équilibre de formation de ces dioxolannes. Nous avons montré que l'efficacité du dédoublément partiel est directement liée à celles-ci et non par des constantes de vitesse de formation ; elle est d'autant plus grande que le rapport des constantes d'équilibre affectées à chacun des énantiomères, est important. En règle générale, ce rapport est relativement faible et ne permet pas d'atteindre en une seule opération une pureté optique supérieure à 10 %.

La littérature n'est pas riche en méthodes de détermination directe de pouvoir rotatoire absolu de cétones. Nous avons voulu utiliser les constantes

d'équilibre dans une telle détermination. Nous avons mathématiquement formulé une nouvelle méthode, malheureusement rendue inopérante par les contraintes expérimentales qu'elle implique.

La séparation par R.M.N. des diastéréoisomères fera l'objet de travaux complémentaires ; il s'agira de préciser si la complexation de tels composés est susceptible de permettre une mesure des pouvoirs rotatoires spécifiques

La mesure des vitesses d'hydrolyse acide de dioxolannes diastéréoisomères offre des résultats plus intéressants. Le rapport des constantes de vitesse est en moyenne plus élevé que celui des constantes d'équilibre. La résolution cinétique permet, en conséquence, d'obtenir des cétones de puretés optiques supérieures. Il faut noter par ailleurs que dédoublement partiel et résolution cinétique sont, d'une certaine manière, complémentaires : les cétones, pour lesquelles le dédoublement partiel conduit à une pureté faible, connaissent au contraire de bons résultats par résolution cinétique et inversement. Mais le premier mérite de la résolution cinétique réside dans la prévision possible de son résultat :

- la connaissance des constantes de vitesse d'hydrolyse des deux diastéréoisomères conduit en effet à connaître de façon précise la pureté optique de la cétone qui résultera de l'arrêt de la réaction à un instant donné. En outre, nous avons montré qu'elle était quantitativement plus intéressante que le dédoublement partiel, et pouvait conduire par deux opérations consécutives à deux échantillons de la même cétone d'activité optique inversée.

- le second mérite de la résolution cinétique apparaît dans la nouvelle méthode de détermination directe des pouvoirs rotatoires spécifiques des cétones, que nous avons décrite.

Elle illustre l'originalité de l'approche cinétique des problèmes de chiralité. Nous avons choisi un modèle -les composés cinétiques- et une réaction -la formation ou la décomposition de dioxolannes-. Les résultats que nous avons obtenus, apportent une contribution à l'obtention de cétones actives et à la détermination de leur pouvoir rotatoire spécifique. Mais les méthodes que nous avons développées ne sont pas, dans leur principe, limitées à un modèle et à une réaction. En particulier, la méthode de détermination du pouvoir rotatoire spécifique sera applicable chaque fois que l'addition d'une copule chirale sur une fonction organique d'un composé asymétrique conduira à deux diastéréoisomères dont il sera possible de connaître les vitesses de décomposition.

Nous pensons étendre l'application de ces méthodes à d'autres modèles.

- C H A P I T R E V -

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion (F) ont été déterminés à l'aide d'un appareil BUCHI.

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central de microanalyses de l'Ecole de Chimie.

L'étude cinétique a été faite sur un spectrophotomètre Zeiss PMQII et sur un spectrophotomètre Beckmann DK2A, tous deux avec enregistreur.

Les Spectres infrarouge ont été tirés sur un appareil BECKMANN.

Les Spectres R.M.N. ont été réalisés dans le Service de R.M.N. de l'Université des Sciences et Techniques au moyen des appareils "Varian A60" et "Varian HA100". Les déplacements chimiques sont déterminés par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne.

Les déterminations qualitatives par chromatographie en phase gazeuse ont été effectuées au moyen d'un appareil Aerograph A700.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec un polarimètre électronique ROUSSEL-JOUAN à 20°C avec la raie D du sodium.

A - LES PRODUITS

1° - SYNTHESES ET RECUPERATIONS DE PRODUITS DANS UN MILIEUREACTIONNEL :a) - Synthèses de dioxolannes-1,3 optiquement actifs :

Les dioxolannes-1,3 sont préparés suivant la méthodes directe (92-93).

Dans le cas le plus général, un mélange de diol, de benzène et de catalyseur K_{10}^* est porté au reflux dans un ballon à deux tubulures muni d'une ampoule à brome et d'un séparateur d'eau DEAN-STARK surmonté d'un réfrigérant à eau. Après trente minutes de reflux, nécessaires pour chasser l'eau éventuellement contenue dans le diol, la cétone est ajoutée goutte à goutte dans une proportion de cétone/diol variable selon les cas (lorsqu'une cétone racémique réagit avec un diol actif, elle est en excès et inversement).

Le nombre de moles de la cétone ou du diol (en défaut) permet de prévoir le nombre de moles d'eau formées dans l'hypothèse d'une réaction complète. La réaction est arrêtée lorsque cette quantité d'eau est obtenue dans le séparateur. Le mélange réactionnel est refroidi, le catalyseur éliminé par filtration :

* Le Catalyseur K_{10} nous a été offert gracieusement par "Süd Chemie" - A.G. München, que nous remercions ici.

- Dans le cas de la réaction d'une cétone active avec un diol racémique on distille lentement le benzène sous la pression atmosphérique pour éviter d'entraîner la cétone. Le mélange restant est dilué dans l'éther de pétrole et mis sur colonne d'Alumine Woehlm basique ; le diol est élué par l'acétate d'éthyle. Il convient de mesurer le pouvoir rotatoire de la cétone active n'ayant pas réagi pour déceler l'intervention possible d'une isomérisation qui changerait la nature du problème de départ.

- Dans le cas de la réaction d'une cétone racémique avec le tartrate d'éthyle (R-R) (+) après avoir éliminé le benzène, le mélange est dilué dans 70 cc d'éther (94) On ajoute, en agitant énergiquement environ 4 fois 30 cc d'une solution aqueuse saturée de Borax pour s'assurer de la disparition de toute trace de diol. La solution est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre. L'éther est chassé, et le mélange restant est mis sur colonne d'Alumine Woehlm basique. L'éluant est l'éther de pétrole.

Le dioxolanne est recueilli le premier, suivi de la cétone.

La pureté des substances et surtout la pureté énantiomérique a été vérifiée par chromatographie en phase gazeuse. Le chromatographe utilisé est un AEROGRAPH A 700, muni d'une colonne chromosorb-carbowax 20 M ; la température est de 190° C, le gaz vecteur de l'hélium avec un débit de 30 ml/mm.

b) - Sels de sodium des dicarboxy-4,5-dioxolannes-1,3

La méthode mise au point au Laboratoire par F. GUINOT et décrite dans la littérature (95) utilise les dicarboxy alkyl-4,5 dioxolannes-1,3.

Un dicarbethoxy-4,5 dioxolannes-1,3 est ajouté à une quantité équimoléculaire de soude dissoute dans la quantité minimum d'éthanol à 95 %. Le mélange réactionnel refroidi à la température ambiante, est agité pendant une nuit. L'addition d'éther anhydre dans le milieu réactionnel complète la précipitation du sel de sodium. Le sel est filtré, lavé plusieurs fois à l'éther anhydre et recristallisé dans l'éthanol 100 %, séché et conservé dans un dessiccateur.

Les six produits ainsi obtenus l'ont été avec des rendements de l'ordre de 80 % (après recristallisation). Ce sont les sels de sodium des dicarboxy-4,5 dioxolannes-1,3 dérivés des cétones suivantes :

- 1° Méthyl-2 cyclohexanone
- 2° Méthyl-3 cyclohexanone
- 3° Triméthyl-3,3,5 cyclohexanone
- 4° Norcamphre
- 5° Méthyl-5 heptanone
- 6° Méthyl-3 pentanone-2

2° - CARACTERISTIQUES DES PRODUITS

TABLEAU XVIII : DICARBETHOXY-4,5 DIOXOLANNES-1,3

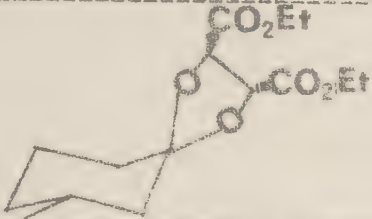
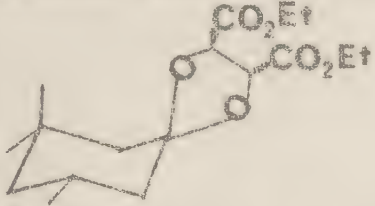
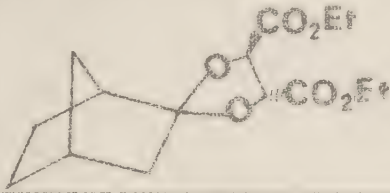
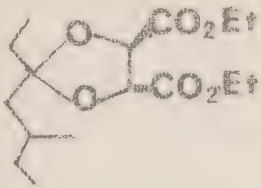
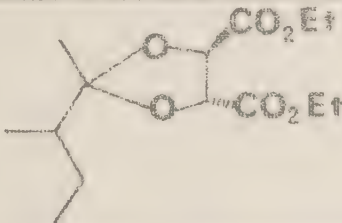
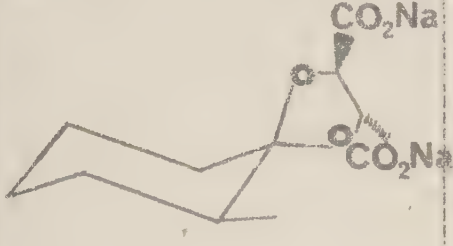
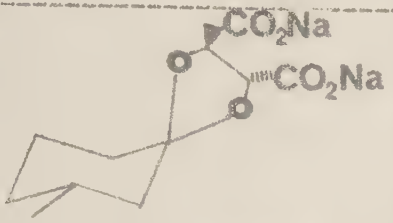
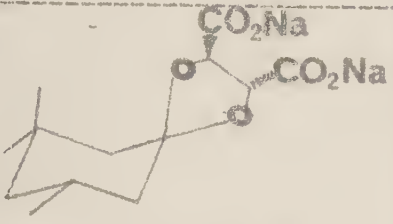
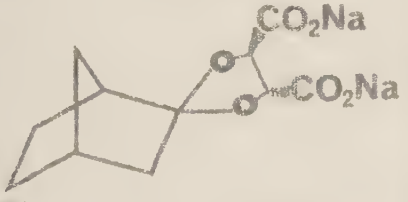
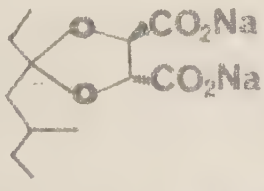
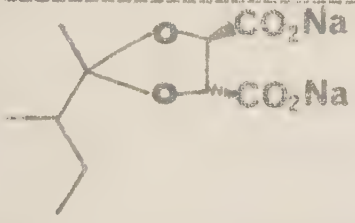
Dicarbethoxy-4,5 dioxolannes 1,3 optiquement actifs dérivés des cétones racémiques	PURETE		α_D^{20}	n_D^{20}	$[\alpha]_D^{20}$ c = 1 dans éthanol
	Calc. en %	Trouvée en %			
	C 59,98 H 7,97	C 59,92 H 7,86	144°/0,5 mm	1,4589	-25°70
	C 59,98 H 7,97	C 59,94 H 7,88	162°/3 mm	1,4575	-36°60
	C 62,17 H 8,53	C 62,16 H 8,36	165°/3 mm	1,4589	-18°32
	C 60,40 H 7,32	C 60,35 H 7,40	154°/0,3 mm	1,4690	-7°40
	C 60,76 H 8,60	C 60,52 H 8,72	136°/0,3 mm	1,4435	-15°60
	C 58,32 H 8,37	C 57,98 H 8,30	135°/0,3 mm	1,4415	-30°43

TABLEAU XIX : SELS DE SODIUM DES DICARBOXY-4,5 DIOXOLANNES-1,3

Sels de sodium des dicarboxy-4,5 dioxolannes-1,3 optiquement actifs dérivés de cétones racémiques	PURETE		F	$[\alpha]_D^{20}$ c = 1 dans l'eau
	calculée en %	Trouvée en %		
	C 45,71 H 9,86	C 45,52 H 9,72	132°	-7°98
	C 45,71 H 9,86	C 45,56 H 9,64	152°	-13°88
	C 49,36 H 5,69	C 49,14 H 5,55	158°	-10°84
	C 41,94 H 4,19	C 41,52 H 4,10	261°	-15°73
	C 43,42 H 5,26	C 43,31 H 5,16	122°	-1°32
	C 43,50 H 5,07	C 43,34 H 4,92	126°	-2°17

c) - Dicarbethoxy-4,5 dioxolanne-1,3 optiquement actifs
dérivés de la méthyl-3 cyclohexanone et leurs sels de
sodium. TABLEAU XX.

DICARBETHOXY-4,5 DIOXOLANNES-1,3 OPTIQUEMENT ACTIFS				SELS DE SODIUM	
	E _b ébullition	n _D ²⁰	[α] _D ²⁰	F	[α] _D ²⁰
Tartrate d'éthyle (+)					
Méthyl-3 cyclohexanone (+)	162°/3 mm	1,4575	-36°6	152°	-13°88
Tartrate d'éthyle (+)					
Méthyl-3 cyclohexanone (+)	165°/5 mm	1,4575	-41°	154°	-14°
Tartrate d'éthyle (+)					
Méthyl-3 cyclohexanone	163°/3 mm	1,4573	-10°5	142°	- 6°

d) - Dioxolannes-1,3 optiquement actifs dérivés de cétones
actives et de diols racémiques - TABLEAU :

Pour la formation de ces dioxolannes, le propanediol 1-2 et le Butanediol-1-3 ont été discillés deux fois, le phényléthanediol 1-2 étant recristallisé dans l'éther de pétrole ; quant aux cétones, les 2 carvones ont été, elles aussi, redistillées ainsi que la menthone qui a été obtenue par oxydation chromique du menthol*.

* Le menthol nous a été gracieusement fourni par les Etablissements MANE à Bar-sur-Loup.

TABLEAU XXI : DIOXOLANNES-1,3 DERIVES DE CETONES ACTIVES ET DE DIOL RACÉMIQUES.

Diols racé- miques	Cétones actives	PURETE		E _b	n _D ²⁰	[α] _D ²⁰
	Menthone (-)	C 73,58	C 73,51	128°/30mm	1,4620	- 30°,5
		H 11,32	H 11,28			
Propanediol 1-2 (+)	Carvone (-)	C 73,00	C 74,94	198°/1,2 mm	1,4978	- 2°,5
		H 9,61	H 9,48			
	Carvone (+)	C 73,00	C 74,93	105°/1,2 mm	1,5051	+ 5°,8
		H 9,61	H 9,50			
	Menthone (-)	C 74,33	C 74,25	154°/0,1 mm	1,4605	- 34°,5
		H 11,50	H 11,47			
Butanediol 1-3 (+)	Carvone (-)	C 75,67	C 75,58	172°/0,2 mm	1,4821	- 4°35
		H 9,90	H 9,81			
	Carvone (+)	C 75,67	C 75,60	173°/0,6 mm	1,4840	+ 5°20
		H 9,90	H 9,81			
	Menthone (-)	C 78,83	C 78,78	164°/3 mm	1,5282	- 1°15
		H 9,48	H 9,45			
Phenyléthà- nediol 1-2 (+)	Carvone (-)	C 80,00	C 79,91	160°/0,1 mm	1,5210	- 0°90
		H 8,14	H 8,11			
	Carvone (+)	C 80,00	C 79,93	162°/0,1 mm	1,5231	+ 0°95
		H 8,14	H 8,12			

3° - PREPARATION DU TARTRATE D'ETHYLE RACEMIQUE A PARTIR
DE L'ACIDE (RR-SS) (+)-TARTRIQUE

Dans un ballon de 1 litre (96) sont mis au reflux avec un séparateur d'eau, 150 g d'acide tartrique racémique, 150 g d'éthanol absolu, 250 g de benzène anhydre et 3 g d'acide paratoluène sulfonique. La réaction est arrêtée lorsque la quantité d'eau théorique a été recueillie. L'excès d'éthanol et de benzène est distillé directement à la pression atmosphérique ; le diester restant est distillé à pression réduite. Le rendement de la réaction est de 85 %. La pureté du produit est vérifiée par son indice de réfraction $n_D^{20} = 1,4478$ et par les spectres R.M.N. et Infra-rouge.

4° - PREPARATION ET PURIFICATION DES DINITRO-2,4 PHENYL-

HYDRAZONES DES CETONES LIBEREES par l'hydrolyse des sels de sodium des dicarboxy-4,5 dioxolannes-1,3 optiquement actifs.

L'intérêt de la préparation des dinitro-2,4 phénylhydrazones est double :

- Lors de l'hydrolyse d'un dicarboxy-4,5 dioxolannes-1,3 dérivé d'une cétone racémique, les deux énantiomères de la cétone apparaissent à des vitesses différentes : ceci se traduit par une évolution, au cours de la réaction, du pouvoir rotatoire de la cétone libérée. Pour suivre cette évolution qui porte sur de petites quantités prélevées à des temps différents, nous avons formé la dinitro-2,4 phénylhydrazone de ces cétones au sein même du milieu réactionnel.

Pour cela, à des instants t bien déterminés, nous avons prélevé 1 cm^3 de la solution dioxolanne-1,3 acide chlorhydrique : 4,125 N. Cet aliquot était refroidi dans la glace et neutralisé par 1 cm^3 de soude 5 N. Un excès de dinitro-2,4 phénylhydrazine était ajouté et le précipité immédiatement obtenu, était isolé par filtration, lavé à l'eau froide et séché sous vide. Cette méthode évite notamment les inconvénients dus à la volatilité des cétones ; d'autre part les D.N.P. précipitent instantanément et quantitativement du milieu réactionnel même à des concentrations aussi basses que 10^{-3} Mole . Enfin, leur purification et leur solubilité dans la pyridine permet de bonnes mesures de leur pouvoir rotatoire, généralement plus élevé que ceux des cétones correspondantes.

TABLEAU XXII : TEMPERATURE DE FUSION

Dinitro-2,4 phénylhydrazones	F expérimentale	F littérature	Références
Méthyl-2 cyclohexanone	140	137	97
Méthyl-3 cyclohexanone	159	155	98
Triméthyl-3,3,5 cyclohexanone	147	146	99
Norcamphre	132	132	100
Méthyl-5 heptanone 3	78		
Méthyl-3 pentanone 2	74	72	101

B - SPECTRES I.R. et R.M.N.1° - MESURES INFRAROUGES (102 à 108)a) - Conditions générales :

Les spectres infrarouges ont été réalisés sur un appareil BECKMANN.

Les dioxolannes-1,3 optiquement actifs ont été dilués dans le tétrachlorure de carbone MERCK pour spectrophotométrie. Pour les sels de sodium des dicarboxy-4,5 dioxolannes-1,3 les spectres I.R., ont été pris sur pastilles de bromure de sodium.

b) - Pics spécifiques :

L'examen des spectres d'absorption dans l'infrarouge des dioxolannes-1,3 optiquement actifs fait ressortir les pics communs suivants :

- La bande caractéristique de forte intensité des dioxolannes à $1125-1105\text{ cm}^{-1}$.

- un doublet de forte intensité situé dans les zones $1110-1040\text{ cm}^{-1}$ et $1210-1190\text{ cm}^{-1}$ pour la bande de vibration de valence symétrique et asymétrique (C-O-C-O-C) et 2 bandes à $920-940\text{ cm}^{-1}$ et $995-965\text{ cm}^{-1}$, d'intensité moyenne.

- la bande de vibration (C-H) des méthylènes à $1360-1380\text{ cm}^{-1}$ (maximum). Pour les dioxolannes-1,3 provenant du tartrate d'éthyle actif et des cétones racémiques ainsi que pour leurs sels de sodium on trouve une bande de forte intensité correspondant aux carbonyles à 1750 cm^{-1}

et deux autres de faible intensité. $1310-1270\text{ cm}^{-1}$ et $1210-1170\text{ cm}^{-1}$.

2° - MESURES R.M.N.

Les appareils utilisés sont le A.60 et le H.A. 100 de VARIAN ASSOCIATED équipés d'un système à température variable, de l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc.

Les solutions étaient toujours préparées de la même manière en pesant directement dans les tubes R.M.N., 50 mg de produit et en ajoutant 0,5 cc de tétrachlorure de carbone MERCK pour analyse. Le T.M.S. interne était employé comme référence.

Pour chaque substance utilisée, plusieurs spectres ont été pris. Sur le A. 60 le spectre est tiré à 60 megahertz avec étalement des bandes caractéristiques à 100 et 250 hertz. Le même processus a été employé avec le H.A. 100 en étalant les bandes à 100 et 500 hertz avec le balayage de fréquence.

La discussion et l'interprétation des résultats ont été fait au chapitre II, b, 2.

C - METHODE CINETIQUE

1° - ETUDES CINETIQUES

Tous les produits étudiés ont fait l'objet avant les mesures soit d'une redistillation soit d'une recristallisation.

a) - Dicarbethoxy-4,5 dioxolannes-1,3 optiquement actives

L'hydrolyse acide de ces dioxolannes a été réalisée à Tananarive, sur un spectrophotomètre U.V. ZEISS (PMQ II) avec enregistreur asservi SEFRAM.

Les cellules sont des cellules HELIMA de 50 mm à jaquette dans laquelle circule de l'eau thermostatée à $40^{\circ} \text{C} \pm 0,1^{\circ} \text{C}$. L'une des cellules est utilisée comme référence.

Le milieu réactionnel est un mélange eau-éthanol 40-60 (en volume) acidifié par l'acide chlorhydrique.

La cellule de mesure reçoit d'abord 5 cc d'une solution de 0,01 mole par litre de dioxolanne-1,3 dans le mélange eau-éthanol. On y ajoute ensuite 5 cc d'une solution d'acide chlorhydrique 4,8 N dans le même solvant (i.e. qui conduit à une normalité 2,4 N par le dosage classique).

La cellule de référence contient rigoureusement le même mélange eau-éthanol-acide, à l'exclusion du dioxolanne.

La réaction d'hydrolyse est suivie par l'apparition du pic carbonyle, due à la libération de la cétone. A cette fin, la longueur d'onde est fixée aux environs de 280 m μ (bande $n \rightarrow \pi^*$) du carbonyle.

La difficulté majeure vient de la vitesse le plus souvent très faible de la réaction d'hydrolyse des dicarboxy-4,5 dioxolannes-1,3 : ceci présente le risque de permettre à des réactions secondaires possibles dans un milieu acide aussi concentré, - (bien que vraisemblablement peu développées comme l'a montré le travail de WHEELER (109)) - de perturber

mesure ; cette lenteur est, en elle-même, un inconvénient puisqu'elle rend beaucoup plus longue notre méthode de résolution cinétique.

Pour l'éviter, nous avons eu recours aux sels de sodium des dicarboxy-4,5 dioxolannes-1,3 dont l'hydrolyse s'est révélée plus rapide.

b) - Sels de sodium des dicarboxy-4,5 dioxolannes-1,3

L'étude cinétique de ces produits a été faite au laboratoire de Chimie Organique Physique de l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc.

Le milieu réactionnel est l'eau bidistillée, acidifiée par l'acide chlorhydrique 4,125 N. Comme précédemment, ce mélange était dosé très précisément.

La température est de 30°C, maintenue à $\pm 0,1^\circ\text{C}$ par circulation d'eau thermostaté. Les cellules utilisées sont des cellules HELMA à jaquette de 10 mm ; l'appareil, un spectrophotomètre U.V. BECKMANN DK2A, avec enregistreur.

Les conditions opératoires ont été choisies en vue d'obtenir, suivant les produits, un temps de demi-vie de la réaction d'hydrolyse de l'ordre de quelques minutes. Dans tous les cas l'enregistrement est déclenché dès la fin du mélange acide - solution de dioxolanne. Mais les relevés ne sont effectués qu'après un laps de temps de 20 secondes, nécessaires pour atteindre l'équilibre thermique. Il faut noter que la solution d'acide chlorhydrique est placée dans un bain thermostaté (à 30 ou 40°C suivant les cas) une heure avant l'expérience.

L'enregistrement est poursuivi pendant trois ou quatre demi-vies de la réaction c'est-à-dire jusqu'à 90 % d'avancement en moyenne.

c) - Précision des mesures - Calcul des constantes

L'hydrolyse de chaque produit a été répétée cinq à six fois. La solution-mère de dioxolanne-1,3 ou de son dérivé sodé est à chaque fois renouvelée. Les constantes de vitesses expérimentales sont les moyennes de valeurs déterminées en deux temps. En un premier temps le lissage de la courbe exponentielle se fait par la méthode classique des moindres carrés. Les constantes se calculent sur les douze premiers points pris pendant la première demi-vie et sur les douze derniers points relevés entre 60 et 90 % de la réaction.

Elles sont ensuite vérifiées graphiquement.

Dans le deuxième temps les valeurs approchées ainsi obtenues sont introduites dans le programme de calcul numérique. Celui-ci est dû à D.W. MARQUARDT de l'Engineering Department de Dupont de Nemours, Wilmington Delaware, aux U.S.A., et adapté à notre problème par Madame MAURY-LUCIANO du Laboratoire de Calcul et Traitement de l'Information de l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc. Il permet l'évaluation des paramètres d'une équation donnée connaissant les valeurs approchées de ces paramètres. Il a été conçu sous la forme d'un programme principal et de deux sous-programmes F code et P code :

- F. CODE contient l'expression analytique d'une fonction $f(X_{i_1}, X_{i_2}, \dots, X_{i_m}, b_1, b_2, \dots, b_k)$ comprenant m variables indépendantes X_{i_j} et k paramètre b_f .

TABLEAU XXIII: VITESSE D'HYDROLYSE DES DICARBETHOXY-4,5
DIOXOLANNES-1,3 DERIVES DES CETONES RACEMIQUES :

METHYL-2 CYCLOHEXANONE	k_1 10^3sec^{-1}	0,0212	0,0215	0,0210	0,0214	0,0216
	k_2 10^3sec^{-1}	0,0189	0,0189	0,0185	0,0188	0,0188
METHYL-3 CYCLOHEXANONE	k_1 10^3sec^{-1}	0,0271	0,0265	0,0262	0,0278	0,0273
	k_2 10^3sec^{-1}	0,0235	0,0229	0,0229	0,0239	0,0235
TRIMETHYL-3,3,5 CYCLOHEXANONE	k_1 10^3sec^{-1}	1,0228	1,0241	1,0237	1,0225	1,0224
	k_2 10^3sec^{-1}	0,0372	0,0378	0,0373	0,0374	0,0366
NORCAMPHRE	k_1 10^3sec^{-1}	0,0667	0,0681	0,0688	0,0669	0,0675
	k_2 10^3sec^{-1}	0,0498	0,0511	0,0487	0,0500	0,0503
METHYL-5 HEPTANONE-3	k_1 10^3sec^{-1}	0,0800	0,0792	0,0807	0,0805	0,0801
	k_2 10^3sec^{-1}	0,0509	0,0500	0,0511	0,0508	0,0506
METHYL-3 PENTANONE-2	k_1 10^3sec^{-1}	0,0590	0,0595	0,0575	0,0581	0,0580
	k_2 10^3sec^{-1}	0,0500	0,0507	0,0490	0,0494	0,0494

TABLEAU XXIV : VITESSE D'HYDROLYSE DES DICARBOXY-4,5 DIOXOLANNES-1,3
DERIVES DES CETONES RACEMIQUES

METHYL-2 CYCLOHEXANONE	k_1 10^3sec^{-1}	1,116	1,127	1,116	1,104	1,105
	k_2 10^3sec^{-1}	0,981	0,988	0,983	0,968	0,985
METHYL-3 CYCLOHEXANONE	k_1 10^3sec^{-1}	1,114	1,106	1,130	1,112	1,177
	k_2 10^3sec^{-1}	0,961	0,958	0,975	0,964	0,962
TRIMETHYL-3,3,5 CYCLOHEXANONE	k_1 10^3sec^{-1}	5,926	5,914	5,918	5,940	5,928
	k_2 10^3sec^{-1}	1,750	1,748	1,751	1,755	1,751
NORCAMPHE	k_1 10^3sec^{-1}	3,894	3,901	3,896	3,897	3,895
	k_2 10^3sec^{-1}	2,927	2,934	2,932	2,922	2,927
METHYL-5 HEPTANONE-3	k_1 10^3sec^{-1}	5,024	5,018	5,020	5,033	5,032
	k_2 10^3sec^{-1}	3,317	3,361	3,342	3,340	3,342
METHYL-3 PENTANONE-2	k_1 10^3sec^{-1}	2,184	2,173	2,190	2,172	2,172
	k_2 10^3sec^{-1}	1,878	1,875	1,865	1,872	1,871

- P CODE reçoit les expressions analytiques des dérivés de cette fonction par rapport aux k paramètres b_f .

Cette structure du programme en sous-programmes le rend capable, par simple modification de F. CODE et P. CODE, d'effectuer des lissages et n'importe quel type de courbes.

La construction des courbes expérimentales et théoriques à chaque itération permet de suivre l'évolution des valeurs des paramètres.

A titre indicatif, nous donnons les informations à introduire avant les données de ces paramètres b_j de variables indépendantes.

La deuxième carte donne la possibilité d'interroger l'ordinateur 1620 en lui fournissant les dérivées analytiques et approchées tout en lui fixant le nombre total d'itérations à effectuer.

La troisième carte fixe les limites inférieure et supérieure du domaine de variations des Y_i .

Avec deux paramètres dans la troisième carte on fixe les limites inférieure et supérieure du domaine de variations des Y_i et permet aussi de calculer l'échelle intervenant dans la construction de la courbe.

Exemple : sel de sodium de dicarboxy-4,5 dioxolanne-1,3 dérivé du norcamphre

Les constantes $k_1 = 3,670 \times 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$

$k_2 = 3,224 \times 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$ ont été calculées graphiquement.

L'ordinateur donne pour $k_1 = 3,896 \times 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$ et pour $k_2 = 2,928 \times 10^{-3} \text{ sec}^{-1}$ et calcule les concentrations en cétones L (-) et D (+) TABLEAU XXV.

TABLEAU XXV : CALCUL DES CONCENTRATIONS EN $[L]$ et $[D]$ PAR ORDINATEUR.

T en secondes	$[L] + [D]$ expérience	$[L] = a (1 - e^{-k_2 t})$	$[D]_{\text{cal.}} = a_0 (1 - e^{-k_1 t})$
0	0	0	0
100	0,57	0,253	0,323
200	0,98	0,444	0,542
300	1,27	0,584	0,690
400	1,48	0,690	0,790
500	1,62	0,769	0,858
600	1,72	0,828	0,904
700	1,80	0,872	0,935
800	1,86	0,904	0,956
900	1,90	0,929	0,970
1000	1,92	0,947	0,980
1100	1,94	0,961	0,987
1200	1,96	0,971	0,990

2° - Mesures des pouvoirs rotatoires

Les mesures ont été effectuées avec un polarimètre électronique ROUSSEL JOUAN à 20°C, avec la raie D du sodium.

Les tubes employés 0,5 ; 0,2 ; 0,05 dm ont été choisis en fonction de la quantité du produit dont on disposait. La concentration était généralement de 1 g de produit pour 100 cc de solvant.

Les dioxolannes 1,3 optiquement actifs ont été dissous dans l'éthanol absolu ; les sels de sodium des dicarboxy-4,5 dioxolannes-1,3 dans l'eau distillée. Les pouvoirs rotatoires des 2,4 dinitrophénylhydrazones ont été mesurés dans la pyridine MERCK Pour analyses.

Le pouvoir rotatoire $[\alpha]$ est lié à la valeur de l'angle de rotation mesuré par la formule :

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{l \times c}$$

α angle mesuré en millième de degré

c concentration en grammes pour 100 cc

l longueur de parcours optique dans la solution exprimée en dm.

Les mesures ont été répétées trois fois sur des solutions différentes, la reproductibilité étant de 1 %.

Le choix des concentrations et des solvants dans lesquels nous avons opéré pour les diols et les cétones sont les mêmes que ceux donnés par la littérature, afin de pouvoir établir des comparaisons entre le pouvoir rotatoire connu et le pouvoir rotatoire mesuré.

Les résultats d'hydrolyse des dicarboxy-4,5 dioxolannes-1,3 ont été suivis en mesurant le pouvoir rotatoire de la dinitro-2,4 phényl hydrazone (tableau XXVI à XXX). Rappelons que nous avons désigné par : $[\alpha]_{\text{e DNP}}$ le pouvoir rotatoire des dinitro-2,4 phénylhydrazones des cétones, récupérées

- $[\alpha]$ le pouvoir rotatoire spécifique de ces D.N.P.

- P la pureté optique

$$P = \frac{[\alpha]_{\text{e}} e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t}}{[\alpha] \frac{2 - e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}}{2}}$$

TABLEAU XXVI : METHYL-2 CYCLOHEXANONE

Temps en seconde	P en %	$[\alpha]_e$ DNP	$[\alpha]$ DNP
100	7,84	3°1	49°626
400	5,10	2°6	51°0
800	4,14	1°9	45°99
1000	3,84	1°8	46°90
1100	3,36	1°7	50°6.
1400	2,79	1°4	50°2
1600	2,33	1°1	47°2
1800	2,18	1°0	45°9
Valeur moyenne $[\alpha]_{\text{moy}} = 47^{\circ}8 \pm 1^{\circ}9$			
$a = \frac{[\alpha]_{\text{cétone}}}{[\alpha]_{\text{DNP}}} = 0,313$ $[\alpha]_{\text{cétone}} = 0,313 \times [\alpha]_{\text{DNP}}$ $[\alpha]_{\text{cétone}} = 0,313 \times 47^{\circ}8 = 15^{\circ}0$			

TABLEAU XXVII : METHYL-3 CYCLOHEXANONE

Temps en seconde	P en %	$[\alpha]_e$ DNP	$[\alpha]$ DNP
100	7,10	3°6	50°7
400	5,31	2°7	50°8
800	4,38	2°2	50°5
900	4,05	2°0	49°4
1000	3,88	1°9	49°0
1200	3,47	1°7	49°0
1400	3,02	1°5	49°7
1600	2,65	1°3	49°1
Valeur moyenne $[\alpha]_{DNP} = 49^{\circ}7 \pm 0^{\circ}7$			
$a = \frac{[\alpha]_e \text{ cétone}}{[\alpha]_{DNP}} = 0,271$ $[\alpha]_{\text{cétone}} = 0,271 \times [\alpha]_{DNP}$ $[\alpha]_{\text{cétone}} = 0,271 \times 49^{\circ}7 = 13^{\circ}5$			

TABLEAU XXVIII : NORCAMPHRE

Temps en secondes	P en %	$[\alpha]_e^{\text{DNP}}$	$[\alpha]_{\text{DNP}}$
150	12,25	$10^{\circ}1$	$96^{\circ}1$
250	10,40	$8^{\circ}5$	$99^{\circ}1$
300	8,57	$7^{\circ}5$	$94^{\circ}7$
350	7,92	$7^{\circ}0$	$98^{\circ}1$
500	7,13	$5^{\circ}0$	$95^{\circ}2$
600	5,25	$4^{\circ}5$	$100^{\circ}4$
700	4,23	$3^{\circ}7$	$109^{\circ}1$
900	3,44	$2^{\circ}5$	$111^{\circ}1$
			Valeur moyenne $[\alpha]_{\text{DNP}} = 101^{\circ}7 \pm 1^{\circ}3$
$\bar{a} = \frac{[\alpha]_e^{\text{cétone}}}{[\alpha]_{\text{DNP}}} = 0,296$ $[\alpha]_{\text{cétone}} = 0,296 \times [\alpha]_{\text{DNP}}$ $[\alpha]_{\text{cétone}} = 0,296 \times 101^{\circ}7 = 30^{\circ}1$			

TABLEAU XXIX : METHYL-5-HEPTANONE-3

Temps en seconde	P en %	$[\alpha]_D^{20}$	$[\alpha]_{DNP}$
100	17,32	15°9	91°3
200	13,31	12°9	92°5
300	10,58	9°6	91°6
400	8,34	7°6	92°6
500	6,37	5°7	91°1
600	4,92	4°5	91°1
800	2,73	2°4	89°1
1000	1,51	1°4	92°1
$a = \frac{[\alpha]_{\text{cétone}}}{[\alpha]_{DNP}} = 0,285$			
$[\alpha]_{\text{cétone}} = 0,285 \times [\alpha]_{DNP}$			
$[\alpha]_{\text{cétone}} = 0,285 \times 91,3 = 26,1$			
valeur moyen $[\alpha]_{DNP} = 91,3 \pm 0,8$			

Temps en secondes	P en %	$[\alpha]_D^{25}$	$[\alpha]_D^{25}$
200	8,67	3°7	43°3
400	4,87	2°5	46°2
450	4,60	2°0	43°4
500	4,32	2°7	40°5
550	4,10	1°7	42°6
600	3,99	1°6	40°6
700	3,43	1°5	43°2
800	3,06	1°4	45°0
$[\alpha] = \frac{[\alpha]_{\text{cétone}}}{[\alpha]_{\text{DNP}}} = 0,206$ $[\alpha]_{\text{cétone}} = 0,510 \times \alpha_{\text{DNP}}$ $[\alpha]_{\text{cétone}} = 0,510 \times 43,2 = 8,9$			
Valeur moyenne			$[\alpha]_{\text{DNP}} = 43,2 \pm 1,4$

- BIBLIOGRAPHIE -

1. L. VELLUZ, J. VALLS et J. MATHIEU, *Angew. Chemie*, 1967, 79, 774.
2. L. VELLUZ, J. VALLS et J. MATHIEU, *Angew. Chemie*, 1967, 6, 778.
3. R.M. SECOR, *Chem. Rev.*, 1963, 63, 297.
4. W. KUHN, In *Stereochemie* éd. Freudenberg 1933 P. 382.
5. - W. KUHN et E. BRAUN, *Naturwiss.*, 1929, 17, 227.
- W. KUHN et E. KNOPF, *Z. Phys. Chem.*, 1930, 7B, 292.
6. K.R. HANSON, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1966, 88, 2731.
7. K. BLAHA, *Chemie*, Prague, 1957, 9, 845.
8. E.I. KLABUNOVSKII, *Asimmetricheskii sintez gosudarst. Nauch. Tekh. Izdatel. Khim. Lit. Moscou*, 1960.
9. D.B. DENNEY, R. NAPPIER, A. CAMMARATA, *J. Org. Chem.*, 1965, 30, 3151.
10. S.I. GOLDBERG et F.L. LAM. *Tetrahedron Letters*, 1964, 1893
11. S.I. GOLDBERG et M.S. SAHLI. *Tetrahedron Letters*, 1965, 4441.
12. S.I. GOLDBERG et F.L. LAM., *J. Org. Chem.* 1966, 31, 2336.
13. J. MATHIEU et WEILL-RAYNAL *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1968, 1211.
14. J.D. MORRISON et H.S. MOSHER, *Assymetric organic reactions Prentice-Hall International Series in Chemistry*.
15. R.E. PADGETT et R.L. BEAMER. , *J. Pharm. Sci.*, 1964, 53, 689.
16. E.I. KLABUNOVSKII et V.V. PATRIKEV *DOKL ; Akad. Nauk. S.S.R.*, 1971, 78, 485.
17. G. VAVON et JAKUBOWICZ *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1933, 111.
18. V. PRELOG et H. SCHEREQ, *Helv. Chim. Acta*, 1959, 42, 2227.
19. V. PRELOG, E. PHILBIN, E. WATANABE et M. WILHEIM, *Helv. Chim. Acta*, 1956, 39, 1086.

20. H.C. BROWN et G. ZWEIFEL, J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 486.
21. H. WEBER, P. LOEN, D. ARIGONI, Chimia, Suisse, 1965, 19, 595.
22. S. AKABORI, SAKURAI, IZUMI, FUSII, Nature, 1956, 178, 23.
23. A. PEDRAZZOLI, Helv. Chim. Acta., 1957, 40, 80.
24. V. PRELOG, Pure Appl. Chem. , 1964, 9, 119.
25. O. CERVINKA et L. HUB, Coll. Czech. Chem. Comm., 1966, 31, 2615.
26. P. BAUMAN et V. PRELOG, Helv. Chim. Acta, 1958, 41, 2362.
27. F.A. LOEWUS, F.H. WESTHEIMER et B. VENNESLAND, J. Amer. Chem. Soc., 1953, 75
5018
28. H.R. LEVY, A. LOEWUS, B. VENNESLAND, J. Amer. Chem. Soc., 1957, 79, 2949.
29. V.E. ALTOUSE, D.M. FEIGL, W.A. SANDERSON et H.S. MOSHER, J. Amer. Chem. Soc.,
1966, 88, 3595.
30. IZUMI, IMAIDA, FUKAWA, AKABORI, Bull. Soc. Chim. Japan, 1963, 36, 21.
31. IZUMI, IMAIDA, FUKAWA, AKABORI, Bull. Soc. Chim. Japan, 1966, 39, 361.
32. H.S. MOSHER et E. LACOMBE, J. Amer. Chem. Soc., 1950, 72, 4981.
33. W. DOERING et R.W. YOUNG, J. Amer. Chem. Soc., 1950, 72, 631.
34. O. CERVINKA Coll. Czech. Chem. Comm. 1965, 30, 1684.
35. A. HOREAU, H. LAPIN, D. MEA, A. NOUAILLE, Communication à la Journée de
Chimie Organique de la Soc. Chim. France, Avril 1966.
36. Y. NAKAMURA, J. Chem. Soc. Japan, 1940, 61, 1051.
37. C.G. OVERBERGER, N.P. MARULLO et R.G. HISKEY., J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83,
1374.
38. R.G. HUSKEY et R.C. NORTHROP, J. Amer. Chem. Soc. 1961, 83, 4798.
39. A. KANAI et S. MITSUI. J. Chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect., 1966, 87, 183
40. K. HARADA, Nature, 1966, 212, 1571.
41. O. CERVINKA, V. SUCHAN, O. KOTYNEK et V. DUDEX, Coll. Czech. Chem. Comm.
1965, 30, 2484.
42. O. CERVINKA, Coll. Czech. Chem. Comm., 1961, 26, 673.
43. O. CERVINKA, Coll. Czech. Chem. Comm., 1965, 30, 2403.
44. I. UGI. Angew. Chem., 1962, 74, 9.

45. I. UGI et K. OFFERMAN, *Angew. Chem.*, 1963, 75, 917.
46. I. UGI et K. OFFERMAN, *Chem. Ber.*, 1964, 97, 1996.
47. GREENSTEIN, BIRNDAUM et C. LEVINTON, *Biochem. Prep.*, 1953, 3, 84.
48. S.I. GOLDBERG et N.C. MILLER, *Chem. Commun.*, 1969, 1409.
49. H.C. BROWN, N.R. AYYANGAR et G. ZWEIFEL, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1964, 86, 397.
50. P.S. WAARTON et R.A. KRETCHMER, *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 4258.
51. J. FURUKAWA, T. KAKUZEN, H. HORIKAWA, A. YAMAMOTO et O. OKUNO, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1968, 41, 155.
52. S.I. GOLDBERG et F.L. LAM, *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 240.
53. A. HOREAU, *Tetrahedron Lett.*, 1962, 506.
54. A. HOREAU, *Tetrahedron Lett.*, 1962, 965.
55. A. HOREAU et H.B. KAGAN, *Tetrahedron*, 1964, 2431.
56. A. HOREAU, A. NOUAILLE, K. MISLOW, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1965, 87, 4957.
57. A. HOREAU et A. NOUAILLE, *Tetrahedron Lett.*, 1966, 3953.
58. R. WEIDMAN et A. HOREAU, *Tetrahedron Lett.*, 1967, 117.
59. K. MISLOW, R. GRAEVE, A.J. GORDON et G.H. WAHL, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1963, 85, 1199.
60. K. MISLOW, R. GRAEVE, A.J. GORDON et G.H. WAHL, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1964, 86, 1733.
61. R.W. MURRY, YOUSEEYEH et R.P. STORE, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1966, 88, 3655.
62. MACBETH et MILLS, *J. Chem. Soc.*, 1947, 205.
63. DJERASSI, WARAWA, WOLF, EISENBRAUN, *J. Org. Chem.*, 1960, 25, 917.
64. SARETT, ARTH, LUKES, BEYLER POOS, JOHNS, CONSTANTIN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, 74, 4974.
65. SKILLINGTON, DENNING, GREENOUGH, HILL, RAMSAY, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, 80, 6551.

66. W.R. ADAMS, CHAPMAN, J.P. SIESA et W.J. WELSTEAD Jr., J. Amer. Chem. Soc., 1966, 88, 162.
67. HOPPER et WILSON, J. Chem. Soc., 1928, 2483.
68. J. CASANOVA et E.J. COREY. Chem. Ind., 1961, 1664.
69. SANZ, BURATA, J. IRRURE-PEREZ, S. JULIA-ARECHAGA, Afinidad, 1970, 27, 705.
70. M. DELEPINE, F. LOREZE, Bull. Soc. Chim., Fr., 1955, 104.
71. J.H. BREWSTER, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 5475 - Tetrahedron, 1961, 13, 106.
72. J.A. BERSON, D.A. BENEFRIM, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 4082.
73. A. HOREAU, Bull. Soc. Chim. Fr., 1964, 2673.
74. M. RABAN, K. MISLOW, Topics in Stereochemistry - Intersciences Publishers 1967, vol. II.
75. L. MAMLOK, A. MARQUET, LILACOMBE, Tetrahedron Lett., 1971, 199 et 1039.
76. J.K.M. SAUNDERS, D.H. WILLIAMS, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 641.
77. R.R. FRASTER, M.A. PETIT, J.K.M. SAUNDERS, Chem. Comm., 1971, 1450.
78. W.H. PIRKLE, J. Amer. Chem. Soc., 1966, 88, 1837.
79. F.G. BURLINGAME, W.H. PIRKLE, J. Amer. Chem. Soc., 1966, 88, 4294.
- . W.H. PIRKLE, J.D. BEARE, J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 5487.
- . W.H. PIRKLE, S.D. BEARE, J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 5149.
80. J.C. JOACHIMS, G. TAIGEL, A. SALINGER, Tetrahedron Lett., 1967, 1901.
81. C. FOUQUEY et J. JACQUES, Tetrahedron, 1967, 23, 4009.
82. F. GUINOT, Thèse de Doctorat ès Sciences, Montpellier, 1970.
83. F. GUINOT, G. LAMATY, H. MUNSCH, Bull. Soc. Chim. Fr., 1971, 541.
84. G. BEARD et C. JERASSI, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 874.
85. J. BARRY, A. HOREAU, H.B. KAGAN, Bull. Soc. Chim. 1970 P, 989.
86. K. MISLOW, Ann. N.Y., Acad. Sci., 1962, 93, 459.
87. PINO et LUISI, J. Chem. Phys., 1968, 65, 130.

88. S. SUGDEN, H. WILKINS, J. Chem. Soc., 1927, 139.
89. T.C. BRUCE, D. PISKIEWICZ, J. Amer. Chem. Soc., 1967, 84, 3568.
90. TAFT. "Steric effects in Organic Chemistry", 1956, 8, 556.
91. M. CHARTON, J. Org. Chem., 1964, 29, 1222.
92. E.J. SALMI, Ber., 1938, 71, 1803.
93. E.J. SALMI et V. RANNIKO, Ber., 1939, 72, 600.
94. Y. TZUZUKI, J. Chem. Soc. of Japan, 1937, 12, 487.
95. T.H. FIFE, J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 271.
96. SANZ, BURATA, J. IRRURE-PERREZ, S. JULIA-ARCHAGA, Afinidad, 1970, 27, 714.
97. STRAIN, J. Am. Chem. Soc., 1935, 57, 758.
98. WHITMORE et PESLOW, J. Am. Chem. Soc., 1941, 63, 78.
99. SKITA, Ber., 1909, 42, 1360.
100. WILDMANN, HEMMINGER, J. Org. Chem., 1952, 17, 1641.
101. DIRSCHEL et NAHM, Ber., 1940, 73, 448.
102. R. LE GOFF, G. PARC, M. DAVIDSON et M. HELLIN, Bull. Soc. Chim. Fr.,
1964, 2, 236.
103. J. GELAS, Bull. Soc. Chim. Fr., 1970, 6, 2341.
104. E. BERGMANN et S. PINCHAS, Rec. Trav. Chim., 1952, 71, 161.
105. H. TSCHAMMLER et R. LEUTNER, Monatsch, 1952, 83, 1502.
106. T. YVERNAULT et M. MAZET, Bull. Soc. Chim. Fr., 1968, 3352.
107. SA. BARKER, E.J. BOURNE, R.M. PINKARD, D.H. WHIFFEN, J. Amer. Soc., 1959,
802.
108. NUKADA, Japan J. Chem., 1961, 82, 1615 ; 1962, 85, 3563.
109. OWEN H. WHEELER, J. Amer. Chem. Soc., 1957, 79, 4191.
110. A. GRUN, Ber., 1919, 52, 260.

111. P.A. LEVENE et A. WALT, J. Biol. Chem., 1931, 94, 361.
112. P.A. LEVENE et H.L. HALLER, J. Biol. Chem., 1926, 69, 165.
113. BAKSH et TURNER, J. Chem. Soc., 1961, 168.
114. LOWRY et CUTLER, J. Chem. Soc., 1922, 121, 542.
115. GOUGH, HUNTER, KENYON, J. Chem. Soc., 1926, 2052.
116. TIEMANN et R. SCHMIDT, Ber., 1897, 30, 23.
117. R.E. KREMERS, J. Biol. Chem., 1921, 50, 31.
118. M. RABAN et K. MISLOW, Topics in Stereochemistry, Vol. 2, 199.
119. C. DJERASSI et GELLER, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 2789.
120. REND et ROBERTSON, J. Chem. Soc. 1926, 129, 2209.
121. J.D. LEE, C.J. TIMMONS, S.C. WALLEWORK, J. Chem. Soc., 1962, 3830.

Vu et permis d'imprimer

MONTPELLIER le 5 avril 1973

